Plasmagoldkonzentration und renale Goldausscheidung bei der Behandlung der chronischen Polyarthritis mit Gold

– Pharmakokinetische und klinische Untersuchungen –

Reinhart Fuchs

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551925_0005

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. N. Zöllner

Plasmagoldkonzentration und renale Goldausscheidung bei der Behandlung der chronischen Polyarthritis mit Gold

- Pharmakokinetische und klinische Untersuchungen -

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der Humanmedizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig Maximilian - Universität zu München

Vorgelegt von

Reinhart Fuchs

Munderkingen/Württemberg

1975

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Mitberichterstatter: Priv.Doz.Dr.M. Schattenkirchner

Dekan: Prof.Dr.W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Juli 1975

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	5
2.	LITERATUR	7
2.1.	Historisches	7
2.2.	Die Pharmakologie des Goldes	8
2.2.1.	Tierexperimentelle Pharmakologie	8
2.2.2.	Pharmakokinetik	10
2.2.2.1.	Tierexperimentelle Pharmakokinetik	10
2.2.2.2.	Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung des Goldes beim Menschen	10
2.2.3.	Die Wirkungsweise des Goldes	27
3.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	31
3.1.	Konzeption	31
3.2.	Methode	32
3.2.1.	Zusammenstellung verschiedener Verfahren zur Mikrobestimmung von Gold	32
3.2.2.	Atom-Absorptions-Spektrometrie (AAS)	35
3.2.3.	Geräteeinstellung, verwendete Geräte	40
3.2.4.	Sammeln der Proben, Vorbereitung (Urin)	41
3.2.5.	Standardzubereitung	42
3.2.6.	Probenzubereitung, Optimieren des Gerätes, Messen	44
3.2.7.	Serum / Plasmabestimmungen	48
3.2.8.	Diskussion der Methode	52
3.2.9.	Vergleichende Messungen, Flammenlose Atomisierung	54

Seite

3.2.10. Zusammenfassung 55

3.3. Die Aufsättigungsphase 56

3.3.1. Das Behandlungsschema 56

3.3.2. Die Patienten 58

3.3.3. Pharmakokinetik des Plasmaspiegelaufbaus und der Urinausscheidung, dargestellt an einem Patienten in der Aufsättigungsphase 73

3.3.4. Pharmakokinetik des Plasmaspiegelaufbaus und der Urinausscheidung unter Zugrundelegung von zehn ausgewerteten Patienten in der Aufsättigungsphase 76

3.3.4.1. Vergleich von Plasma - und Urinwerten bei Patienten mit unterschiedlichen klinischen Reaktionen 83

3.4. Die Erhaltungsphase 89

3.4.1. Das Behandlungsschema 89

3.4.2. Die Patienten 89

3.4.3. Ergebnisse von Patienten mit wöchentlichen Injektionen 91

3.4.3.1. Beziehung zwischen klinischen Reaktionen und Goldgehalt im Plasma bzw. Goldausscheidung im Urin 91

3.4.3.2. Goldgesamtdosis - Goldgehalt in Plasma bzw. Goldausscheidung im Urin 99

3.4.4. Beziehung zwischen Goldkonzentration im Plasma bzw. Goldausscheidung im Urin und Golddosis (fünf Patientengruppen) 104

4. DISKUSSION 107

5. ZUSAMMENFASSUNG 113

6. LITERATURVERZEICHNIS 116

7. LEBENSLAUF 128

1. EINLEITUNG

Nach Felduntersuchungen in England und Holland konnte gezeigt werden, daß 1/2 bis 1 % der Bevölkerung an chronischer Polyarthritis (c.P.)[1] erkranken (MARTIN, 1972).
Dies würde auf die Bundesrepublik Deutschland übertragen bedeuten, daß mit 300.000 bis 600.000 c.P.-Kranken zu rechnen ist. Eine kausale Behandlung dieser Krankheit ist bisher nicht möglich. Neben der symptomatischen Therapie gibt es sogenannte Basistherapeutika, welche die klinische Manifestation dieser Krankheit aufhalten oder doch zumindest für längere Zeit günstig beeinflussen können. In diese Gruppe von Medikamenten werden Goldsalze, D-Penicillamin und Chloroquin gerechnet. Alle diese Medikamente zeigen in einer großen Häufigkeit zum Teil gefährliche Nebenwirkungen, was dann jeweils zum Abbruck der Therapie führen kann. In einem solchen Fall beschränkt sich die Behandlung auf rein symptomatische, physikalische oder operative Maßnahmen. Nach zuverlässigen Statistiken (FRASER, 1945; EMPIRE RHEUMTISM COUNCIL 1960, 1961a, 1961b; GOSLINGS, 1966) schwanken die - jeweils auch nach unterschiedlichen Kriterien - angegebenen Besserungs- oder Remissionsraten zwischen 60 und 80 %, wobei das vorrübergehende Auftreten von Nebenwirkungen nicht unbedingt zum Absetzen der Goldtherapie zwingen muß, wie andererseits nach langdauernder Gabe von Gold und keinerlei positiver klinischer Reaktion der Arzt zu der Überzeugung gelangen kann, daß der Patient therapieresistent ist und deshalb das Mittel abgesetzt werden muß. Diese Umstände der Goldtherapie haben schon von jeher das Augenmerk auf eine variable Medikation, d.h. eine weitgehendst dem Krankheitsverlauf und den Nebenwirkungen individuell angepasste Therapie gerichtet.

1.) Synonyma: Primär-chronische Polyarthritis (p.c.P.), Rheumatoide Arthritis, Chronisch-entzündlicher Gelenkrheumatismus, Rheumatoid arthritis (engl.) Polyarthrite chronique évolutive (franz.)

Deshalb wurde schon ziemlich bald versucht, die Pharmakokinetik mittels Messungen in Körperflüssigkeiten kennenzulernen. Grundsätzliche Aussagen waren auf Grund dieser Messungen möglich und haben auch heute noch ihre Gültigkeit. Die Meßmethoden waren jedoch allesamt ziemlich aufwendig und Patientenkollektive dementsprechend klein oder die Fragestellung eingeengt. Mit der Methode der Atom-Absorptions-Spektrometrie wurde uns eine einfache, sehr genaue, leicht und schnell durchzuführende Methode an die Hand gegeben, welche Messungen an größeren Kollektiven bis zu sehr kleinen Goldmengen in den Körperflüssigkeiten ermöglicht. Nachdem in letzter Zeit von einigen Autoren eine prospektive Diagnostik, d.h. die Möglichkeit die zum Teil recht gefürchteten Nebenwirkungen der Goldtherapie vorherzusehen, dargelegt worden ist, dient diese Arbeit neben der Darstellung allgemeiner pharmakokinetischer Aussagen hauptsächlich der Untersuchung dieser prognostischen Diagnostik zu einem möglichst frühen Zeitpunkt. Weiterhin soll untersucht werden, ob Zusammenhänge zwischen den Goldkonzentrationen im Plasma und Urin einerseits und dem klinischen Verhalten andererseits vorhanden sind. Das Ziel ist eine rationale Anwendung der Goldtherapie bei der Behandlung der c.P. durch Überwachung der Goldkonzentrationen im Plasma und Urin während der Therapie.

2. LITERATUR

2. 1. Historisches

Im Juli 1927 berichtete LANDE zum erstenmal über Therapieerfolge mit Gold bei 14 Patienten mit chronischer Polyarthritis (c.P.). Im September desselben Jahres veröffentlichte auch PICK (1927) seine Ergebnisse bei 19 Patienten.

Der wohl größte Anstoß für die Goldtherapie kam 1929 von FORESTIER. Er begründete den Erfolg der Goldtherapie mit der bereits in den Jahren 1890 bis 1897 von KOCH, V.BEHRING, BOER und EHRLICH gemachten Entdeckung, daß Goldsalze in vitro das Wachstum von Tuberkulose-, Cholera-, Typhus-, Milzbranderregern und von Streptokokken hemmen. Da damals die c.P. als Sonderform einer tuberkulösen oder andersartig infektiösen Arthritis mit unbekanntem Erreger galt, wurde auf dem Wege dieser falschen Hypothese das Gold in die Therapie der c.P. eingeführt (WAGENHÄUSER, 1971). Es folgten UMBER (1929), FEHLOW (1930) und KRAUS (1930) in Deutschland, SECHER (1932) in Dänemark und SLOT in England (MIEHLE, 1972).

Seither wurde, beginnend mit FORESTIER (1935) (550 Fälle), eine Vielzahl von kontrollierten klinischen Studien veröffentlicht. FREYBERG (1972) stellte, ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben, 26 größere Studien mit insgesamt 7693 Patienten im Zeitraum von 1935 bis 1968 zusammen. Sein daraus vorsichtig gezogener Schluß lautet: "Unter einer Behandlung von Gold wurde die c.P. bei der Mehrheit dieser 7693 Patienten deutlich gebessert, bei einem Drittel traten Nebenwirkungen auf, welche auf das Gold zurückgeführt werden mußten; diese waren jedoch nur bei 4,5 % von ernster Natur".

Doppelblindstudien, die erste 1945 durch FRASER, 1956 bis 1961 durch das britische EMPIRE RHEUMATISM COUNCIL und ebensolche 1966 von GOSLINGS, bestätigen eindeutig die therapeutische Wirk-

samkeit von Goldsalzen bei der Behandlung der chronischen Polyarthritis, was immer wieder, nicht zuletzt unter dem Eindruck der "Falschen Hypothese", unter der Gold letzten Endes in die Therapie der c.P. eingeführt worden ist, angezweifelt wurde, worauf hier jedoch nicht näher eingegangen werden soll.

Abschließend hierzu kann gesagt werden, daß Gold, nach seiner Propagierung vor 40 Jahren durch FORESTIER, und nachdem es seit 1948 durch die Erfolge der Steroidtherapie fast in Vergessenheit geraten war, in den letzten Jahren zu Recht eine Renaissance als eines der wirksamsten Basistherapeutika zur Behandlung der chronischen Polyarthritis erfahren hat.

2. 2. Die Pharmakologie des Goldes

2. 2. 1. Tierexperimentelle Pharmakologie

SABIN und WARREN zeigten 1940, daß eine durch "pleuropneumonia - like - organisms" (das sind Mikroorganismen aus dem Formenkreis der Erreger der Pleuropneumonie des Rindes) erzeugte experimentelle c.P. bei kleinen Nagern durch injizierte Goldverbindungen, "geheilt" werden kann, wenn diese Injektionen in einem frühen Krankheitsstadium erfolgen.
PRESTON, BLOCK und FREYBERG bestätigen diese Ergebnisse 1942 und zeigten außerdem, daß der Ausbruch der experimentellen "c.P." verhindert werden kann, wenn Gold beim Auftreten der ersten Infektionszeichen (noch kein "rheumatischer" Befall der Gelenke) verabreicht wird.
SABIN zeigte dann 1941 die relativ höhere Toxität von Goldchlorid im Vergleich zu Goldverbindungen, welche Schwefel enthalten.

PRESTON, BLOCK und FREYBERG (1942) wiesen wiederum nach, daß die Wirkung nun nicht dem Schwefel zuzuschreiben war, denn Schwefelverbindungen ohne Gold zeigten keinen therapeutischen Effekt auf die experimentelle Arthritis. Wirksam waren nur Verbindungen, bei welchem das Gold über Schwefel an ein organisches oder anorganisches Molekül gebunden ist, wie z.B.:

Auro-thiomalat [1]

Auro-thioglukose [2]

Auch rein anorganische Verbindungen, wie:

Auro-thiosulfat [3]

und das erwähnte

Goldchlorid

zeigten therapeutische Wirksamkeit im Tierexperiment.

In vitro zeigten die Goldverbindungen keine antibakterielle Wirkung gegen diese Mikroorganismen (FREYBERG, 1941).

Eine Anzahl Autoren (ROTHBARD, 1941; JASMIN, 1957; NEWBOULD, 1963) wies in der Folgezeit immer wieder die Wirksamkeit der Goldverbindungen bei experimentell erzeugter Polyarthritis nach, wobei sie, wie etwa SCHEIFFARTH, BAENKLER und SCHÖRG 1970 die Polyarthritis auch durch Formalin induzieren konnten (MIEHLE, 1972).

JESSOP und CURREY hingegen gelang es in ihrer 1968 veröffentlichten Arbeit nicht, eine Unterdrückung des rheumatischen Geschehens experimentell nachzuweisen.

Folgt man der mehrheitlichen Meinung dieser Autoren, so muß dem Gold ein chemotherapeutischer Effekt bei diesen, meist durch Infektionen hervorgerufenen tierexperimentellen Arthritiden, zugesprochen werden. Da es sich bei der c.P. nach unserem heutigen Wissensstand jedoch um keine durch Bakterien

---

1) Myocrisin (USA), Tauredon (Deutschland)
2) Aureotan ®, Byk-Gulden
3) Sanocrysin (Skandinavien, Ostblockländer)

bedingte oder ausgelöste Krankheit handelt, ist die direkte Übertragung der oben geschilderten Ergebnisse nicht ohne weiteres möglich.

2. 2. 2. Pharmakokinetik

2. 2. 2. 1. Tierexperimentelle Pharmakokinetik

BLOCK, BUCHANAN und FREYBERG fanden 1942 nach Injektionen von Goldverbindungen die höchsten Goldkonzentrationen in den Nieren ihrer Versuchstiere (Ratten und Katzen). Weiterhin stellten sie fest, daß die Goldausscheidung hauptsächlich über dieses Organ geschieht und dort auch die einzigen Organveränderungen beobachtet werden konnten. Diese waren: Hyperämie in den Glomeruli, Tubulusdegenerationen und Nekrosen mit Proteinurie. In den Tubili contorti proximales wurden große Aggregate von freien Goldsalzen oder organisch gebundenem Gold gefunden. Die renalen Läsionen waren der applizierten Goldmenge direkt proportional.

Der Goldgehalt der Leber war hoch, jedoch geringer als der der Nieren; es fanden sich keine pathologischen Veränderungen.

Die bei den Versuchstieren angewandte Goldmenge war weitaus größer als wie sie beim Menschen therapeutisch zur Anwendung gelangt.

2. 2. 2. 2. Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung des Goldes beim Menschen

1941 veröffentlichten FREYBERG, BLOCK und LEVEY die erste Arbeit über den Gold-Metabolismus im menschlichen Körper, nachdem es zuvor BLOCK und BUCHANAN (1940) gelungen war, die Methode der "Photometrischen Colorimetrie" nach POLLARD (1937) für ihre Zwecke zu modifizieren und so die ersten brauchbaren

Mikrobestimmungen von Gold in Körperflüssigkeiten durchzuführen.

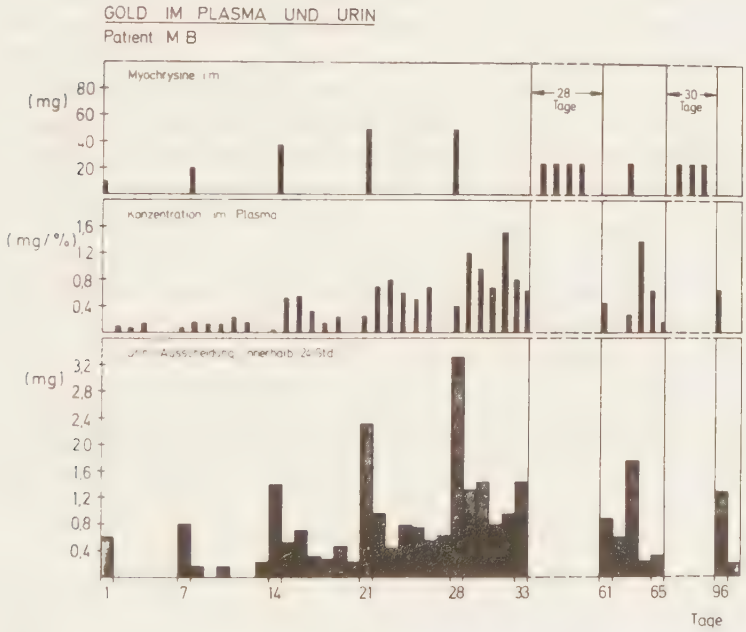


Abbildung 1: Plasmagoldkonzentration und Urinausscheidung eines Patienten mit chronischer Polyarthritis, welcher mit Auro-thiomalat (Myocrysin) durch wöchentliche intramuskuläre Injektionen behandelt wurde.

Es wurden ansteigende Dosen bis maximal 50 mg Gold verabreicht, später betrugen die Einzeldosen 25 mg Gold.

Abbildung 1 zeigt die ersten veröffentlichten Ergebnisse von Goldmessungen in Plasma und Urin am Beispiel eines einzelnen Patienten (M.B.). Da FREYBERG im Prinzip das gleiche Behandlungsschema anwandte wie wir (s. Seite 56), sind die Ergebnisse, vor allem was die Urinausscheidung betrifft, durchaus mit unseren - unter 3. 3. in der vorliegenden Arbeit durchgeführten - Untersuchungen vergleichbar. Generell scheinen die Meßwerte, vor allem in Plasma zu hoch zu sein, was jedoch mit der relativen Ungenauigkeit der damals angewandten Methode (s. Seite 32) zu erklären ist. Durch diese und weitere Messungen kamen FREYBERG und Mitarbeiter zu folgenden Ergebnissen:

1.) Gold wird nach intramuskulärer oder oraler Applikation resorbiert und im Plasma transportiert. Dabei verhalten sich die Plasma- und Urinkonzentrationen bei Auro-thiomalat und Auro-thiosulfat ähnlich.

2.) Die Plasma- und Urinwerte ändern sich entsprechend der wöchentlich applizierten Goldmenge, sind ihr aber nicht direkt proportional und liegen im Bereich von 0,3 bis 4,2 ppm * für Plasma, wobei der letzte Wert vier Stunden nach einer Injektion von 25 mg Au gewonnen wurde.

3.) Größere Unterschiede von Patient zu Patient treten bei der Verabreichung von kolloidalem Gold sowohl bei intramuskulärer als auch oraler Applikation auf. In manchen Fällen konnten sogar nach oraler Anwendung keine Plasma- und Urinkonzentrationen gemessen werden.

4.) Gold wird sehr langsam ausgeschieden und kann noch lange Zeit in Blut und Urin nachgewiesen werden; dies ist abhängig von der Höhe der wöchentlichen Dosis.

5.) Toxische Reaktionen sind bei Patienten, welche höhere wöchentliche Au-Mengen erhalten, häufiger als bei Patienten mit niedrigeren Dosen.

---

* ppm = parts per million

1 ppm = 0,1 mg %

6.) Die therapeutischen Erfolge sind bei größeren und kleineren Au-Gaben gleich, so daß letzteres unter Berücksichtigung von Punkt 5) zu empfehlen ist.

7.) Die Goldkonzentration in der Synovialflüssigkeit entspricht der des Plasmas oder liegt darunter (Werte von 0,3 bis 4,3 ppm).

SMITH und Mitarbeiter definierten und präzisierten 1958 den Begriff "Erhaltungstherapie" (maintenance therapy), nachdem schon vorher das Prinzip der "einschleichenden Aufsättigung" und der "Erhaltungsdosen" angewandt wurde.

Dazu stellten sie folgende Theorie auf (siehe auch Abb.2):

1.) Bezogen auf die renale Ausscheidung von Gold gibt es " H y p o - und H y p e r e x k r e t o r e n ". Dies versuchten sie anhand von zehn Patienten, deren renale Goldausscheidung sie über den Zeitraum einer Woche bestimmten, nachzuweisen. Die "Hypoexkretoren (vier Fälle) zeigten dabei "toxische" (allergische) Erscheinungen (Dermatitis, Stomatitis, etc.), während die "Hyperexkretoren" (zwei Fälle) keinen Therapieerfolg und keine toxisch-allergischen Reaktionen aufwiesen. Vier Fälle waren "Normalexkretoren" mit Therapieerfolg ohne Nebenwirkungen.

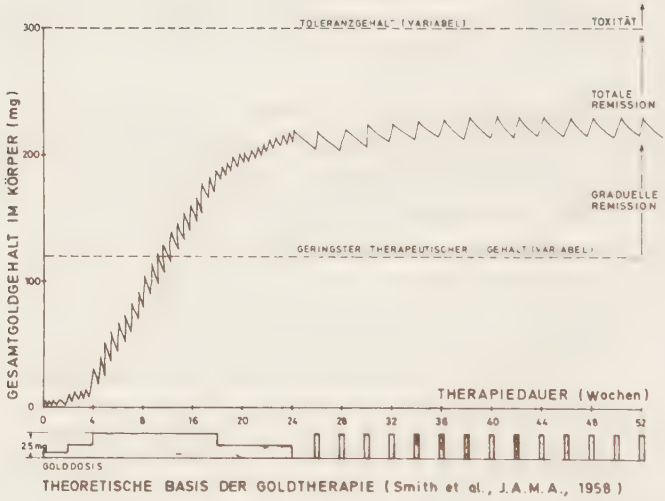


Abbildung 2: Darstellung von SMITH et al über den Zusammenhang zwischen Gesamtgoldgehalt im Organismus bei einem festgelegten Therapieschema und therapeutischem Erfolg bzw. Toxizität.

2.) Ob ein Therapieerfolg oder toxische Reaktionen eintreten, ist unter Berücksichtigung des "Ausscheidungstyps" somit nur eine Frage der Dosierung. Wie Abbildung 2 zeigen soll, gibt es bei der maximalen therapeutischen Goldmenge eine obere Grenze und bei der minimalen therapeutischen Gesamtgoldmenge eine untere Grenze. Zwischen beiden liegt der optimale Therapiebereich. Die Grenzen liegen zwischen 12o mg und 3OO mg, bezogen auf das sich im Körper befindliche Gold, welches sich aus der applizierten minus der ausgeschiedenen Menge errechnet. Die Ausscheidungsmenge wurde nach mehreren Kriterien auf 1 mg/ 24 Stunden festgesetzt ("Normalausscheider").

3.) Da der optimale Goldgehalt des Körpers individuell sehr stark schwankt, ist bei nicht eintretendem Therapieerfolg bis zum eventuellen Auftreten allergisch-toxischer Reaktionen zu dosieren. (Es wird eine enge Beziehung: Toxizität-Therapieerfolg und Therapiemißerfolg - keine Nebenwirkungen, postuliert). Nach Eintritt der allergisch-toxischen Erscheinungen wird die Dosis bis zu deren Verschwinden vermindert und der Patient anschließend auf "Erhaltungsdosis" gesetzt, welche nun von seinem Besserungsgrad abhängig ist.

4.) Es wird berichtet, daß sich nach diesem Behandlungsschema die Erfolgsquote der Patienten von 64,4 auf 82,3 % steigern ließ.

1963 veröffentlichen SMITH und Mitarbeiter dieselbe Arbeit leicht modifiziert noch einmal. Es wird nachdrücklich auf ein individuelles Vorgehen hingewiesen und der Hoffnung Ausdruck gegeben, mit der konsequenten Anwendung dieses Therapieschemas Erfolgsraten von annähernd 100 % erreichen zu können.

LAWRENCE arbeitete 1961 mit radioaktivem Gold (^{198}Au) und kam nach Messungen an zehn Patienten (vier gebessert, drei nicht gebessert, zwei mit allergisch-toxischen Erscheinungen und einem, bei welchem mit der Goldtherapie gerade begonnen wurde) nach einer einmaligen Injektion von 10 mg Auro (^{198}Au) -thiomalat zu folgenden Ergebnissen:

1.) Die Plasmakonzentrationen bewegen sich zwischen 1,1 und 1,7 ppm am ersten Tag nach der Injektion und fallen dann bis 0,2 ppm am Ende der zweiten Woche ab.

2.) Die niedrigsten Konzentrationen fanden sich bei den beiden Patienten, welche auf Gold allergisch-toxisch reagiert hatten.

3.) Der Goldspiegel im Plasma sank bei zwei Patienten, welche keinen Therapieerfolg hatten, am langsamsten.

4.) Gold wird langsam aus dem Körper ausgeschieden: 15 % in der ersten Woche und insgesamt 20 % am Ende der zweiten Woche. Es besteht keine Beziehung zwischen Goldausscheidung und Krankheitsaktivität oder Therapieerfolg bzw. Mißerfolg der Behandlung.

5.) Gold ist fast vollständig an Protein, hauptsächlich Fibrinogen, gebunden.

6.) Die Konzentration in den Erythrozyten ändert sich von einem Viertel der Plasmakonzentration bis zu einem Wert, der der Plasmakonzentration entspricht oder sie sogar übersteigt.

7.) Die Konzentration in der Synoviaflüssigkeit verhält sich ähnlich wie die bei den Erythrozyten.

8.) Synoviaflüssigkeit und Fibrinklümpchen, gewonnen bei einer Operation einer Bursa poplitea (bei einer fortgeschrittenen Kniegelenkentzündung), hatten eine Goldkonzentration von 6,7 ppm (Plasmakonzentration: 0,1 ppm). Die gleich hohe Konzentration fand sich in einer Biopsieprobe eines Gelenkknorpels desselben Patienten.

9.) Die höchsten Konzentrationen, bezogen auf den Gesamtkörper, fanden sich bei szintigraphischen Untersuchungen in der Gegend des rechten und linken Rippenbogens (Leber und Milz), in der Brustregion und in den Nieren. In den Extremitäten nehmen sie von stammnah nach stammfern ab.

10.) Von 70 untersuchten Gelenken gaben 40 Meßwerte, welche ihrer Entfernung vom Körperstamm entsprachen, sechs waren niedriger und 24 höher.

11.) Entzündete, schmerzhafte Gelenke hatten 2,5 mal höhere Konzentrationen als symptomlose. Diese Beobachtung trat jedoch erst auf, wenn der Plasmaspiegel schon weitgehend abgesunken war.

SLIVINSKI, ZWAIFLER und RUBIN veröffentlichten 1966 nach Messungen an vier Patienten (Neutronenaktivierungs- und Radioisotopenmethode) folgende Ergebnisse:

1.) Die renale Goldausscheidung ist in den ersten 24 Stunden nach der Injektion am größten. Sie ist keine konstante prozentuale Größe, bezogen auf die applizierte Menge, sondern ändert sich während der Behandlungszeit.

2.) Die faecale Goldausscheidung ist variabel, übertrifft aber in zwei der vier Fällen die Urinausscheidung signifikant.

3.) Die Plasmakonzentration steigt mit Dauer der Behandlung an und erreicht bei allen vier Patienten nach acht Wochen Werte zwischen 1,5 und 2,5 ppm (Umgerechnet von µg/ml; leider keine Angaben über die applizierten Goldmengen). Keine Relation zwischen Plasmakonzentration und Goldausscheidung in Urin oder im Stuhl.

4.) Zwei Patienten, welche das markierte Präparat erhalten hatten, zeigten folgende Ausscheidungsverhältnisse: Der eine Patient hatte nach sechs Wochen 1/3 des verabreichten Goldes über den Urin ausgeschieden, 1/6 über den Stuhl,

der andere nach sieben Wochen die Hälfte über den Urin, 1/4 über den Stuhl.

1967 gelangten ROTHERMICH, BERGEN und PHILIPS zu folgenden Ergebnissen (leider keine absoluten Zeitangaben):

1.) Nach Applikation von 25 mg elementaren Goldes, enthalten in wasserlöslichen Goldsalzen, steigt die mittlere Plasmakonzentration bei einer wöchentlichen Gabe auf Werte um 4 ppm $\pm$ 1 ppm an.

2.) Nach Verdoppelung der Frequenz auf zweimal wöchentlich 25 mg wird ein rascherer Anstieg der mittleren Plasmakonzentration beobachtet ohne Anstieg in der Urinausscheidung.

3.) Reduziert man die Frequenz auf eine Injektion in zwei- oder dreiwöchigem Abstand, so wird eine sehr niedere Plasmakonzentration und kein Anstieg nach jeder Injektion gemessen.

4.) Verdoppelung der Golddosis auf 50 mg elementaren Goldes verdoppelte den mittleren Plasmaspiegel. Nach Herabsetzen der Injektionsfrequenz auf zwei- bis dreiwöchige Intervalle wurden wieder sehr geringe Plasmakonzentrationen beobachtet.

5.) Nach einer 20-wöchigen "Aufsättigungsbehandlung" wurden in der anschließenden "Erhaltungstherapie" mit zwei-, drei- und vierwöchigen Intervallen wiederum sehr geringe, praktisch vernachlässigbare, Plasmakonzentrationen gemessen.

6.) Keine Beziehung besteht zwischen Plasmakonzentration und dem Auftreten allergisch-toxischer Reaktionen.

Bei der Entwicklung der "internal - standard - method" (s.Seite 42) zur Mikrobestimmung von Gold in Körperflüssigkeiten nach der Methode der Atom - Absorptions - Spektrometrie (AAS) untersuchten LORBER und Mitarbeiter (1968) auch die Serumkonzentrationen von 41 c.P.-Patienten (141 Messungen).

Die Patienten hatten bis zu den Messungen alle mehr als 1000 mg Auro-thiomalat erhalten. Die mittleren Werte lagen bei den Patienten mit wöchentlichen Injektionen von 50 mg Au bei 3,19 ppm. Bei Patienten mit vierwöchigem Abstand einer Injektion von 50 mg Au lag die Plasmakonzentration in der ersten Woche bei 2,58 ppm und in der vierten Woche bei 1,18 ppm. Eine weitergehende klinische Auswertung fand nicht statt.

EBERL und ALTMANN veröffentlichten 1969 Messungen, gewonnen nach der Neutronen - Aktivierungs - Analyse (siehe Seite 34). Verwendet wurde:

a) Auro-thiosulfat[1] bei fünf Patienten mit verschiedenen Krankheiten (einer c.P.) und

b) Auro-thiopolypeptid[2] bei ebenfalls fünf Patienten, welche in der Mehrzahl an Krankheiten aus dem rheumatischen Formenkreis litten.

Dabei kamen sie zu folgenden Ergebnissen:

1.) Auro-thiosulfat:

Der Goldgehalt im Serum steigt bis zehn Minuten nach einer intramuskulären Injektion steil an, scheint dann ein Plateau zu erreichen, um nach 30 Minuten post injectionem schwach abzufallen. Die Ein-Stundenwerte lagen jedoch wieder in Höhe des Zehn-Minutenwertes oder sogar darüber.

2.) Auro-thiopolypeptid:

Der Goldgehalt im Serum erreicht hier nach sechs Stunden sein Maximum, fällt bis zur zwölften Stunde ab, um nach ungefähr 24 Stunden wieder einen leichten Anstieg zu zeigen, der jedoch nicht mehr - wie beim Auro-thiosulfat - die Höhe des Maximums erreicht oder gar überschreitet.

---

1) Sanocrysin (In Deutschland nicht im Handel)

2) Auro - Detoxin, Wülfing

3.) Signifikant für beide war, wie beschrieben, das initiale Auf- und Abschwellen der Serumgoldkonzentration. Daraus schlossen die Autoren auf das Vorhandensein eines "Zellulären Pools", von dem aus immer wieder Gold an das Serum abgegeben werden soll.

LORBER, ATKINS, CHANG und STARRS veröffentlichten 1969 Ergebnisse von 16 Patienten (gemessen nach der AAS-Methode), welche in zwei Gruppen unterteilt worden waren:

Gruppe A: Sechs Patienten unter üblicher "Aufsättigungs"- und anschließender "Erhaltungstherapie".(Mittlere Plasmakonzentration nach 20 Wochen: 2,68 ppm)

Gruppe B: Zehn Patienten, deren mittlere Plasmakonzentration auf Werte zwischen 300 und 400 µg/% (entsprechend 3 - 4 ppm) "eingestellt" wurde.(Mittlere Konzentration: 3,58 ppm).

Ergebnisse:

1. Es wurden wiederum über einen weiten Bereich schwankende Konzentrationen gemessen, die von Patient zu Patient stark variierten.
2. In Gruppe A entwickelte ein Patient allergisch-toxische Reaktionen, während es in Gruppe B insgesamt drei waren.

In einer weiteren Veröffentlichung im selben Jahr führten sie Messungen an neun Patienten, aufgeteilt wiederum in zwei Gruppen, durch:

Gruppe 1: Vier Patienten unter "Erhaltungstherapie"; mittlere Plasmagoldkonzentration = 2,42 ppm.

Gruppe 2: Fünf Patienten zu "Kurbeginn".

Beide Gruppen sollten auf Plasmawerte zwischen 3 und 4 ppm "eingestellt" werden. Sie beobachteten in beiden Gruppen einen signifikanten RF - Titer - Abfall.

1970 erstellten KRUSIUS, MARKANNEN und PELTOLA eine Studie über Zusammenhänge zwischen Plasmaspiegel und Urinausscheidung einerseits und dem klinischen Verhalten andererseits (gebessert - nicht gebessert - "toxisch").
Messungen (Neutronen-Aktivierungs-Analyse) wurden an 25 Patienten vorgenommen, welche mit Auro-thiomalat[1)] behandelt wurden. Gemessen wurde, nachdem die Patienten über eine "kurmäßige, fünfwöchige Aufsättigung" eine Gesamtdosis von 75 mg Au (150 mg Auro-thiomalat) erhalten hatten und auf wöchentlich 25 mg Au gesetzt worden waren.

Eine zweite Gruppe von vier Patienten, welche alle vier Wochen 50 mg Au erhielt, wurde ebenfalls ausgewertet.

Ergebnisse:

1.) Die Plasmakonzentrationen schwanken in beträchtlichen Ausmaßen von Patient zu Patient (z.B. von ca. 8 ppm bis ca. 4 ppm am ersten Tag nach einer Injektion).

2.) Am siebten Tag nach der Injektion wurden die höheren Plasmakonzentrationen bei den Patienten gefunden, welche einen Therapieerfolg aufwiesen.

3.) Die höchsten Konzentrationen am siebten Tag wurden jedoch bei den Patienten gefunden, welche "toxische" Nebenwirkungen zeigten.

4.) Die niedrigsten Spiegel waren bei den Patienten zu beobachten, bei denen sich kein Therapieerfolg einstellte.

5.) Niedrige Urinausscheidung ging mit niedrigen Plasmaspiegeln und Therapiemißerfolg einher; diese Relation wurde aber als nicht sehr deutlich angesehen.

6.) Die Verhältnisse lagen bei den Patienten der zweiten Gruppe ähnlich.

Daraus schlossen die Autoren auf eine Prognosemöglichkeit durch Messen der Plasmakonzentration und der Urinausscheidung.

Im Januar 1971 berichteten GOTTLIEB, SMITH, P. und SMITH, E. über Sektionsergebnisse bei einem Patienten mit 16-jähriger rheumatischer Anamnese und fünfjähriger Goldtherapie (insgesamt ca. 5 g Auro-thioglukose[1]).

Ergebnisse:

1.) Demnach befindet sich die höchste Konzentration von Gold im Retikuloendothelialen System, in der Reihenfolge: Lymphknoten (paraaortal) 304 µg/g Trockengewicht, Leber 125 µg, Milz 77 g.

---

1) Solganal (In Deutschland nicht mehr im Handel)

2.) Starke Affinität der Nierenrinde und der Nebenniere zu Gold.

3.) Gegenüber den oben genannten Konzentrationen weit geringere in anderen Geweben, welche mit Gelenken in Zusammenhang stehen, wie Condylus femoralis 7 µg, Synovia 25 µg, wiederum auf das Trockengewicht bezogen.

4.) Die niedrigsten Konzentrationen wurden in Haaren (3 µg), Nägeln (3 µg) und den Körperflüssigkeiten gefunden: Plasma 10 g/ml (= 10 ppm), Synoviaflüssigkeit 2 ppm und Perikardflüssigkeit 5 ppm.

5.) Obwohl in Knochen und Muskeln nur geringe Konzentrationen gefunden wurden, ist anzunehmen, daß sie auf Grund ihrer Masse das meiste Gold speichern.

Im Mai 1971 veröffentlichten dieselben Autoren zwei Arbeiten, in denen sie sich mit den Ausscheidungsverhältnissen von Gold beschäftigten. Verwendet wurde neben Auro-thiomalat[1] mit Au^{195} markiertes Auro-thiomalat. Analysiert wurde nach der Neutronen-Aktivierungs-Analyse und nuklearmedizinisch.

Bei mit Gold vorbehandelten Patienten ist festzustellen:

1.) Durchschnittlich 39 % (Bereich 19 - 53 %) der applizierten Goldmenge werden wöchentlich ausgeschieden (Messung des stabilen Goldes mit Hilfe des AAS).

2.) Dabei werden 66 % über den Urin (Bereich 45 - 83 %) und 34 % (Bereich 17 - 55 %) über den Stuhl ausgeschieden.

3.) Die meisten Patienten scheiden vorzugsweise über den Urin aus, bei einigen war die Goldausscheidung im Stuhl aber mindestens ebenso groß.

4.) Radioaktives Gold wurde nur zu 17 % (Bereich 11 - 25 %) der letzten gegebenen Dosis ausgeschieden.

---

1) Myochrysine (In Deutschland nicht im Handel)

Der Widerspruch, der sich aus oben Gesagtem und der Tatsache, daß sich radioaktives und stabiles Gold im Körper gleich verhalten müssen, ergibt, wurde durch folgende - in der zweiten Arbeit gemachten - Ergebnisse geklärt.

1.) Nur 44 % (Bereich 33 - 50 %) der ausgeschiedenen Goldmenge stammen von der letzten Injektion, 56 % hingegen von der vorherigen Injektion. Diese Relation ist nicht abhängig von der sich bereits im Körper befindlichen Gesamtmenge.

2.) Die Menge des ausgeschiedenen radioaktiven Goldes einer Injektion betrug wieder 17 % (Bereich 11 - 25 %).

Ebenfalls über die Ausscheidung von Gold veröffentlichten JONES, AHMED und CHAN im März 1971 eine Arbeit mit insgesamt 58 Patienten.
18 Patienten sammelten regelmäßig Urin, von 30 Patienten wurde der Urin von Zeit zu Zeit gemessen. Als Ergebnis fanden sie:

1.) Die Sieben-Tage-Ausscheidungskurve verläuft ziemlich flach und gleichförmig (ungefähre Grenzen: 0,1 - 2 mg Au/tgl.).

2.) "Hypo- oder Hyperexkretoren" waren selten (ein "Hyperexkretor")

3.) Das Maximum der Urinausscheidung wurde am ersten Tag nach der Injektion beobachtet.

Im Januar 1972 veröffentlichten GERBER, PAULUS, BLUESTONE und PEARSON Ergebnisse einer Untersuchung an 39 Patienten. Verwendet wurde Auro-thiomalat[1] (50 mg); die Werte wurden mittels Atom-Absorptions-Spektrometrie (AAS) ermittelt.

---

1) Myochrysine

Ergebnisse:

Auch bei Messungen über mehrere Wochen ließ sich keine Relation zwischen Plasmagoldkonzentration einerseits und klinischem Verlauf, das heißt Therapieerfolg bzw. Therapiemißerfolg, andererseits oder Auftreten von allergisch-toxischen Erscheinungen herstellen.

In einer im November 1972 veröffentlichten Studie berichten GOTTLIEB, SMITH, P. und SMITH, E. über Goldmessungen an 18 Patienten (Auro-thiomalat[1] mit 50 % Au, gemessen nach der Methode der Neutronen-Aktivierungs-Analyse und radiometrisch - Au^{195}).

Ergebnisse:

1.) Keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtausscheidung (Urin und Faeces) zwischen am meisten gebesserten und am wenigsten gebesserten ("most improved - least improved") Patienten. Die Goldausscheidung im Stuhl für sich betrachtet, war jedoch bei den am meisten gebesserten Patienten signifikant geringer als die der am wenigsten gebesserten Patienten, welche demzufolge mehr über den Urin ausschieden.
Im Durchschnitt wurden 40,85 % der applizierten Menge insgesamt (Faeces und Urin) ausgeschieden.

2.) 60 % der Gesamtausscheidung entfallen auf den Urin, 40 % auf den Stuhl, unabhängig von der bereits applizierten Goldgesamtmenge, dem Krankheitsverlauf und der Reaktion auf das Gold.

---

1) Myochrysine, Merck Shorp & Dohme, West Point, Pa.,USA

Eine umfassende Arbeit über die Pharmakokinetik des Goldes legten MASCARENHAS, GRANDA und FREYBERG im Juli 1972 vor. Sie wandten Auro-thioglukose[2] und Auro-thiomalat[1] an. Gemessen wurde nach dem AAS-Verfahren.

Ergebnisse:

1.) Die Resorption von intramuskulär verabreichtem Gold erfolgt rasch und erreicht ihren Gipfel nach vier bis sechs Stunden (drei Patienten).

2.) 95 % des Goldes ist im Plasma an die Albuminfraktion gebunden (drei Patienten).

3.) Die Plasmakonzentration steigt vom Beginn der Therapie stufenförmig an und erreicht nach sechs Wochen ein Plateau (drei Patienten).

4.) Am ersten Tag nach der Injektion sind die im Urin ausgeschiedenen Mengen am größten (drei Patienten), während

5.) die faekale Ausscheidung nach drei bis vier Tagen ihren höchsten Wert erreicht und die Urinausscheidung übertreffen kann (drei Patienten).

6.) Die Serumkonzentrationen variieren von Patient zu Patient (drei Patienten).

7.) Patienten unter Erhaltungstherapie scheiden 39, 16, 12 und 10 % einer injizierten Dosis in der ersten, zweiten, dritten und vierten Woche nach der Injektion aus (neun Patienten).

8.) Keine signifikanten Unterschiede in der Konzentration des Goldes im Blut zwischen: gebesserten, nicht gebesserten oder allergisch-toxischen Patienten (insgesamt 43 Patienten, alle unter "Erhaltungstherapie", Konzentrationen von 0,25 ppm bis ca. 4 ppm im Plasma).

---

1) Myochrysine, Merck Shorp & Dohme, West Point, Pa.,USA
2) Solganol, Schering Corp, Bloomfield, N.J.,USA

2. 2. 3. Die Wirkungsweise des Goldes

Auch wenn FREYBERG (1972) feststellt: "Auf welche Weise Gold einen therapeutischen Effekt erzielt, ist nicht bekannt". - und dieser Satz immer noch seine Berechtigung hat, gibt es doch eine Fülle von Theorien und Thesen über die Wirkungsweise des Goldes, von denen im Folgenden die wichtigsten dargestellt werden sollen.

Im Prinzip wurde eine Wirkung des Goldes an folgenden Punkten gefunden:

1.) Bakterizide Wirkung
2.) Reizkörpereffekt
3.) Beeinflussung immunologischer Prozesse
4.) Beeinflussung des HVL/NNR - Systems
5.) Wirkung auf das Retikuloendotheliale Systems (RES)
6.) Einfluß auf Enzymaktivitäten
7.) Umstrukturierung des Kollagens

Ad 1.) Wie bereits unter 2.2.1. dargestellt, vermag Gold die - durch die "pneumonia-like-organisms" ausgelöste - "c.P." bei kleinen Nagern zu heilen oder deren Ausbruch verhindern HARTUNG und COTTER (1941) fanden, daß Serum von goldbehandelten c.P. - Patienten eine bakterizide Wirkung auf hämolysierende Streptokokken hat, wie überhaupt die In-vitro-Hemmung von verschiedenen Mikroorganismen durch Gold nachgewiesen worden ist (s.Seite 7). Trotzdem scheint es nach unserem heutigen Wissen unwahrscheinlich zu sein, daß darauf die Wirkung beim Menschen beruht. Die ätiologische Beteiligung von Mikroorganismen bei der klassischen c.P. gilt nach wie vor - im Gegensatz zu anderen rheumatischen Erkrankungen - als ausgeschlossen. Die Diskussion hierüber ist jedoch noch nicht verstummt.

Ad 2.) LEONARDSBERGER (1954) verwendet den Begriff "Reizkörpereffekt", der auf Folgendem beruhen soll:

a) Verhinderung der Antikörperbindung oder -bildung.

b) Keine Antikörper-Antigenbindung.

c) Daraus: Entlastung des adrenokortikotropen Systems.

Zusätzlich stellte er eine Stimulierung des sympatischen Anteils des vegetativen Nervensystems durch Gold fest.

Ad 3.) PERSELLIN und ZIFF (1963) beobachteten, daß durch Aurothiomalat Antikörperformationen lymphoider Zellen gehemmt werden.
Hierzu kann gesagt werden, daß eine Beeinflussung immunbiologischer Vorgänge durch Gold denkbar und sogar sehr wahrscheinlich ist, da z.B. unter Goldtherapie sehr häufig ein Titerabfall oder ein Verschwinden der Rheumafaktoren beobachtet werden kann (MIEHLE, 1972).

Ad 4.) Unter dem Eindruck der Therapieerfolge von Corticotropinen und Corticosteroiden hielt man Gold einige Zeit für ein Stimulans des HVL/NNR - Systems. In diesem Sinne argumentieren ROSKAM, VAN CAUWENBERGE und VLIERS (1953), welche bei ihren goldgehandelten Patienten einen Anstieg der 17 - Ketosteroidausscheidung beobachteten. Auch MEYER und HAPPEL (1951) sahen in Gold einen Stimulus für den Hypophysenvorderlappen und die Nebennierenrinde (MIEHLE, 1972).

BRUCE und MACKAY (1952) hingegen konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen.

Ad 5.) Schon 1939 kam KLING zu dem Schluß, daß Gold einen Einfluß auf das RES haben muß.

KEMPF (1950), SCHLIEPHAKE (1953) und SPIEGEL (1954) griffen dies in den Jahren von 1950 bis 1954 wieder auf und stellten vor allem eine Wirkung bei Mesenchymzellen fest (MIEHLE, 1972).

Ad 6.) Hierzu liegt eine große Anzahl von Arbeiten vor, nachfolgend nur die wichtigsten:

1960 berichtete BOLLET über die Synthesehemmung von Glucosamin-6-Phosphat über eine Enzymhemmung durch Gold. Weiterhin beobachtete er eine allgemeine Enzymaktivitätsabnahme im Bindegewebe von Ratten unter dem Einfluß des Goldes.

LUSCOMBE stellte 1963 erhöhte Kathepsinwerte in der Synovia von c.P.-Patienten fest.
"Wenn Gold Kollagen verfestigt - (s.bei 7.) -, ist dieses weniger für unspezifische Proteasen angreifbar. Damit werden weniger Kollagenpetide freigestellt, die - an Eiweiß gebunden - wahrscheinlich als Antigene tätig sind" (Miehle, 1972).

Von 1963 bis 1967 stellten PERSELLIN und ZIFF folgendes fest:
Gold setzt die Akzivität der lysosomalen B-Glucuronidase und der lysosomalen sauren Phosphatase in den peritonealen Makrophagen bei Meerschweinchen signifikant herab. Da den Makrophagen der Synovia die Antikörperbildung und somit ein entscheidender Einfluß auf die Entzündungsausbreitung zugeschrieben wird und vor allem die lysosomale, sauere Phosphatase bei der Entzündungsgenese eine große Rolle spielt, scheint dies tatsächlich zur Aufhellung der Probleme beitragen zu können, zumal gleichzeitig

eine Verminderung der Antikörperproduktion und eine Änderung der Resistenzlage beobachtet werden konnte.

Wie bereits erwähnt (s.Seite 22) fanden GOTTLIEB, SMITH, P. und SMITH, E. 1971 bei der Sektion eines verstorbenen c.P.-Patienten in den paraaortalen Lymphknoten relativ hohe Goldkonzentrationen. Diese sind mit den Konzentrationen vergleichbar, welche PERSELLIN und ZIFF (1967) zur Hemmung der lysosomalen Enzyme (siehe oben) benutzten.

Ad 7.) Über Bindungen von Schwermetallen an Eiweißkörper (über Anionen -, SH -, Carboxylgruppen) und deren Veränderung liegen schon lange Informationen vor.

Nach ADAM (1968) bewirkt Gold bei Kollagen, welches ein Drittel des Gesamtkörpereiweißes ausmacht, über eine "Quervernetzung" eine Stabilisierung und somit eine erhöhte Wirkungsschwelle für entzündungsaktive Enzyme. Dies scheint - berücksichtigt man, daß die c.P. im weiteren Sinne zu den sogenannten Kollagenkrankheiten gerechnet werden muß - ebenfalls zur Aufhellung der Problematik der Wirkungsweise des Goldes beitragen zu können.

Zusammenfassend kann gesagt werden:

Die Ergebnisse der letztgenannten Arbeiten gelten heute als am wahrscheinlichsten und auch vom Experimentellen her als am überzeugensten abgesichert. Da sich gegen die übrigen Thesen ebensoviele Gegenargumente wie Argumente ins Feld führen lassen, kann versucht werden, die Wirkungsweise des Goldes bei der chronischen Polyarthritis vorläufig auf folgende Reaktionen zurückzuführen:

a) Stabilisierung des Kollagens durch Gold über weitere Quervernetzungen.
b) Aktivitätsverminderung der - für die Entzündung mitverantwortlichen - lysosomalen Enzyme.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3. 1. Konzeption

Die vorliegende experimentelle Arbeit gliedert sich in drei Hauptteile:

Unter 3. 2. wird die Methode dargestellt. Dieses Kapitel erscheint deswegen an dieser Stelle, weil es, bedingt durch die bisher größte Anzahl von Messungen (rund 1400 an 47 Patienten, von denen 33 zur Auswertung herangezogen wurden), eigene Erfahrungen und Ergebnisse beinhaltet.

Mit Kapitel 3. 3. beginnt die "Aufsättigungsphase". Es werden zunächst die Verhältnisse am Beispiel eines einzelnen Patienten gezeigt, welcher zuvor kein Gold erhalten hatte und dessen Plasma und Urin von Anfang an täglich gesammelt wurde. Im weiteren werden dann die Ergebnisse von zehn Aufsättigungspatienten unter Einschluß des zuerst dargestellten Patienten und unter denselben Bedingungen gezeigt.

Unter 3. 4. werden die Patienten der "Erhaltungsphase" dargestellt. Von ursprünglich 33 Patienten konnten 23 zur endgültigen Auswertung herangezogen werden. Es wurden wieder Plasma- und Urinbestimmungen durchgeführt und die erhaltenen Werte unter verschiedenen Gesichtspunkten verglichen.

Alle Patienten litten unter "klassischer" oder "eindeutiger" chronischer Polyarthtritis (c.P.) nach den Kriterien der "American Rheumatism Association" ARA unter Berücksichtigung der Ausschlußkriterien.

Verwendet wurde Auro-thiopolypeptid mit 13 % organisch gebundenem Gold[1].

---

1) Auro-Detoxin, Wülfing

3. 2. Methode

3. 2. 1. Zusammenstellung verschiedener Verfahren zur Mikrobestimmung von Gold.

Schon einige Jahre nach den ersten Berichten, welche dem Gold überwiegend einen therapeutischen Effekt bescheinigen konnten, wurde versucht, diese empirisch erfaßten Ergebnisse mittels Goldmessungen in Körperflüssigkeiten auch auf eine wissenschaftliche Basis zu stellen.

W. D. BLOCK und O. H. BUCHANAN führten als erste 1940 Mikrogoldbestimmungen in Plasma und Urin durch. Indem sie bekannte Mikrogoldmengen sogenanntem "Poolserum" und "Poolurin" von nicht mit Gold kontaminierten Personen zugaben, diente diese ihre erste Arbeit nur dem Nachweis der Mikrobestimmbarkeit von Gold in Körperflüssigkeiten. (Ein ähnliches Vorgehen hat auch LORBER für die AAS angewandt, siehe dort).

Verwendet wurde von ihnen dabei die Methode der " P h o t o - e l e k t r i s c h e n C o l o r i m e t r i e , eine hauptsächlich chemische Methode, welche eine umfangreiche Vorbehandlung der Proben bis zum eigentlichen photoelektrischen Bestimmen einer Rotlichtemission notwendig macht. Der entscheidende Reaktionsschritt ist dabei das Auftreten eines stabilen Rotlichtes bei der Reaktion von Goldchlorid und O-Dianisidine in sauerem Milieu in Gegenwart von Kaliumfluorid. Die Nachweisgrenzen in Blut und Urin gingen von 5 µg bis 30 µg (in diesem Bereich herrschte weitgehende Linearität) mit einer durchschnittlichen "Nachweissicherheit" (Reproduzierbarkeit) von 92 %.

Wie bereits erwähnt, führte nach dieser Methode BLOCK zusammen mit FREYBERG und LEVEY 1941 die ersten Messungen an goldbehandelten c.P.-Patienten durch, deren Ergebnisse, wie z.B. MASCARENHAS und zum Teil die hier vorliegende Arbeit nachweisen, nach wie vor in der Tendenz noch heute Gültigkeit besitzen.

1942 modifizierten W. D. BLOCK und O. H. BUCHANAN ihre Methode und dehnten sie auf die Bestimmung von Gold in Geweben wie Herz, Lunge, Leber, Milz und Niere aus. Diese dienten ihnen jedoch, wie in ihrer ersten Arbeit Plasma und Urin, nur als Matrix, aus der sie dann bekannte zugesetzte Goldmengen bestimmten, um zu beweisen, daß dies grundsätzlich möglich ist.

Durch die Modifikation erhöhte sich ihre Reproduzierbarkeit auf 90 - 100 % mit den größten Unsicherheiten bei den jeweils kleinsten Konzentrationen.

Dieselbe Methode griff J. F. GOLDWIN 1960 nocheinmal auf, variierte und verbesserte sie, wiederum Körperflüssigkeiten nur als Matrix verwendend. Die untere Nachweisgrenze lag nun bei 1 bis 4 ppm mit einer mittleren Abweichung von 4 % (Reproduzierbarkeit). Geblieben jedoch ist der verhältnismäßig lange Analysenweg, der bei Mikrobestimmungen immer die Gefahr der Verschleppung von Analysenmaterial in sich birgt, ganz abgesehen von dem hohen Zeitaufwand, der immer noch hohen unteren Nachweisgrenze und der etwas verminderten Reproduzierbarkeit, die diese Methode für Routineanalysen oder größere Serien ungeeignet erscheinen lassen.

CLAUSEN beschrieb 1962 eine Methode zur Mikrobestimmung welche auf dem Prinzip der U l t r a v i o l e t t - E m i s s i o n s - S p e k t r o g r a p h i e beruht. Es handelt sich hier um Messungen von Spektrallinien, welche im Lichtbogen zweier Graphitelektroden, auf welche die zu messende Probe aufgebracht worden ist, erscheinen. Die Analysen sind wiederum mit einem relativ großen Zeitaufwand verbunden. Die Reproduzierbarkeit beträgt 95 %, die Nachweisgrenzen erstrecken sich von 1 bis 50 ppm (Bereich der Linearität). Es wurde wieder nur die Anwendbarkeit der Methode fur Körperflüssigkeiten gezeigt.

1965 beschrieb G. D. CHRISTIAN eine p o l a r o g r a p h i - s c h e Bestimmungsmethode für die im wesentlichen das gleiche wie für die oben beschriebenen Methoden gilt.

Eine von vielen Autoren (s. Seite 17) immer wieder angewandte Methode ist die 1963 von SOLVSTEN für die Mikrodetermination von Gold in Serum und Urin beschriebene N e u t r o n e n - A k t i v i e r u n g s - A n a l y s e (NAA). Sie zeichnet sich durch eine hohe Reproduzierbarkeit (98 bis 99 %) und somit geringe Standardabweichungen von im Mittel +/- 2 % aus. Die Nachweisgrenzen für Gold liegen im Nanogrammbereich. Die Proben müssen jedoch "innerhalb kürzester Zeit" einer Bestimmung zugeführt werden; dabei sind rund 20 Arbeitsschritte nötig, welche jedoch hauptsächlich physikalischer und meßtechnischer Art sind, so daß die Gefahr der signifikanten Analysenmaterialverschleppung nicht gegeben ist. Durch den größeren Arbeitsaufwand und den spezielle Kenntnisse verlangenden Aufbau der Apparatur bleibt diese Methode heutzutage wohl nur Fachleuten in speziellen Instituten für spezielle Fragestellungen vorbehalten.

Als letztes in dieser Reihe bleibt noch die R a d i o i s o t o - p e n z ä h l m e t h o d e , wie sie vor allem für Ganzkörper und Organbestimmunge, aber auch für Mikrobestimmungen von Gold in Körperflüssigkeiten Verwendung findet. Diese Methode bleibt jedoch verständlicherweise wegen der relativen Strahlenbelastung nach strenger Indikation nur wiederum speziellen Fragestellungen vorbehalten. Die Werte für ihre Reproduzierbarkeit, Nachweisgrenzen und Standardabweichungen sind - gesehen unter dem speziellen Anwendungsbereich - gut.

3. 2. 2. Atom - Absorptions - Spektroskopie (AAS)

Zur Messung der Goldkonzentrationen in Serum und Plasma gingen wir nach der, zum erstenmal von KIRCHHOFF und BUNSEN Mitte des 19. Jahrhunderts erkannten und beschriebenen und von B. WALSH und C. TH. J. ALKEMADE unabhängig voneinander 1955 wieder aufgegriffenen, Methode der A t o m - A b s o r p - t i o n s - S p e k t r o m e t r i e (AAS), vor.

Prinzip der AAS, theoretische Grundlagen:

Bei genügend hoher Temperatur, die für jedes Element von der optimalen Meßbarkeit her gesehen unterschiedlich ist, werden Elemente thermisch aus ihrem jeweiligen Molekül gelöst und in den atomaren Zustand übergeführt. Ein Teil der Atome befindet sich dabei in einem angeregten Zustand, d. h. es werden von diesen Atomen bestimmte Lichtquanten ausgesendet. Gleiche, nicht angeregte Atome können diese Lichtquanten absorbieren und somit ebenfalls in einen angeregten Zustand übergehen. Dies ist das Prinzip des von MAX PLANCK formulierten Gesetzes der "Quantenhaften Emission und Absorption der Energie". Für die AAS entscheidend ist nun das Verhältnis von angeregten Atomen. Bei 2400^0- 2800^0 C der flammenphotometrischen Methode (siehe später),beträgt das Verhältnis von angeregten zu nicht angeregten Atomen z. B. fur das Element Na 1 : 59.000, für Ca 1 : 370.000 und für Zn etwa 1: 3 x $10.^{10}$ (PASCHEN, SPIECKERMANN, 1970). Mit steigender Ordnungszahl steigt also auch die Zahl der nicht angeregten Atome annähernd exponentiell an. Da Gold (Au) eine hohe Wertigkeit besitzt, sind die Verhältnisse bei der AAS für dieses Element gut.

Nach dem LAMBERT - BEERSCHEN Gesetz:

$$E = \log \frac{I_0}{I_0} = k\ c\ d$$

("Die Extinktion E ist proportional der Konzentration c des absorbierten Stoffes und der durchstrahlten Schichtdicke d "). Es kann nun durch die z. B. von einer Luft-Azethylenflamme atomisierte "Atomströmung" ein Lichtstrahl von genau der Wellenlänge durchgeschickt werden, welche das zu bestimmende Element in seinem nicht angeregten Zustand zu absorbieren vermag. Die Lichtschwächung beim Austritt aus der "Atomströmung" ist dann ein direktes Maß für die Menge des zu bestimmenden Elelemtes, "da die Absorption von Lichtenergie durch Atome nicht nur bezüglich ihrer Größe, sondern auch hinsichtlich der Menge genau definiert ist" (WELZ, 1972). Eine Beeinflussung der Meßwerte durch Emissionsstrahlung der Flamme läßt sich problemlos durch eine abgestimmte Modulation von Lichtquelle und Meßstelle (Detektor) ausschalten. Der Detektor ist dann nur noch in der Lage, Wechselstromsignale aufzunehmen, spricht aber nicht mehr auf das (nicht modulierte) Gleichstromsignal des Emissionslichtes an (Welz, 1972).

Aufbau eines Atomabsorptions - Spektralphotometers (AS):

In Anlehnung an die oben beschriebene Theorie gestaltet sich der eigentliche Meßvorgang folgendermaßen:

Wie Abbildung 3 zeigt, sendet eine, in unserem Fall mit Gold beschichtete Hohlkathodenlampe Licht, bestehend aus der Spektralemission des Elements und dem Spektrum des Füllgases, in Richtung Brenner-Meßsystem aus.
Im Chopper erfährt der Lichtstrahl die oben beschriebene Modulation. In unserem Fall war die Verwendung dieses Zusatzgerätes z.T. nicht möglich und - wie Vergleichsmessungen ergaben - auch nicht nötig (s. Seite 54).
In der Ansaug-Zerstäumer-Brenner-Einheit wird die zu messende

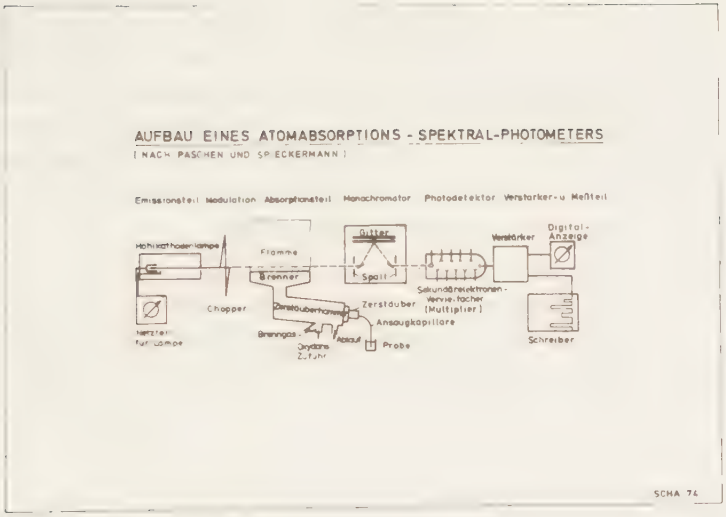


Abbildung 3: Aufbau eines Atomabsorptions-Spektralphotometers.

Probe schließlich am Ende dieser Kette dissoziiert - es entsteht die oben beschriebene "Atomströmung", durch welche nun der Lichtstrahl in der erwähnten Art und Weise durch Absorption geschwächt wird.

Der Monochromator dient zur Isolierung der Resonanzlinie, die zur Messung herangezogen wird (in unserem Fall 242,8 nm). Im Photodetektor wird der abgeschwächte Lichtstrahl gemessen und die Ergebnisse über Verstärker, Digitalanzeige und Schreiber zur Dokumentation gebracht.

Variationen zu diesem Prinzip sind möglich über:

a) Das Doppelstrahlsystem:
Mittels eines Spiegelsystems wird ein Teil des von der Hohlkathodenlampe ausgehenden Lichtes ungeschwächt zur Messung gebracht und nur die Differenz zwischen geschwächtem und ungeschwächtem Lichtstrahl gemessen. Damit wird vermieden, daß Schwankungen in der Lichtaussendung oder - mit älter werdender Lampe - Lichtschwächung zu Fehlerquellen werden. Heutzutage sind praktisch alle Geräte mit diesem System versehen.

b) Multielement oder Kombinationslampen:
Hohlkathodenlampen, deren Kathode mit mehr als einem Element beschichtet sind, so daß über eine spezielle Einrichtung des Meßteiles mehrere Elemente gleichzeitig gemessen werden können.

Begriffsdefinitionen:

ppm (parts per million) = 1 Mikrogramm (µg) auf 1 Milliliter (ml) entspricht µg/% oder µg/100 ml

U n t e r e N a c h w e i s g r e n z e : In der Literatur werden zwei Größen als Kriterien der Nachweisempfindlichkeit genannt (PASCHEN, 1970):

"Sensivity limit" - kleinste Konzentration, welche noch 1 % Absorption hervorruft (ppm/ 1% Absorption) und

"Detection limit" - kleinste Konzentration, welche mit ihrem Absorpationssignal die Signale des Grundrauschens bei Aspiration des reinen Lösungsmittels um das dpppelte überragt.

Wir haben uns bei unseren Angaben an die zweite Definition gehalten (s. Seite 47).

R e p r o d u z i e r b a r k e i t = Variabilität der Meßwerte, d. h. Unterschiede in der Absorption beim Messen ein und derselben Probe. Sie wurde von uns durch vergleichende Messung an "Internal standards" gewonnen (siehe dort); die Maßangabe geschieht in Prozent (%).

S t a n d a r d a b w e i c h u n g e n = Abweichungen in der Absorption bei mehrmaligem Messen ein und derselben Probe; Maßangabe in der tatsächlichen durchschnittlichen Konzentrationsabweichung in ppm.

3. 2. 3. Geräteeinstellung, verwendete Geräte

In Anlehnung an die Analysenanleitung (Perkin-Elmer, 1972) wurden folgende Standard-Geräteeinstellungen gewählt:

Lampe	Au-HKL 15mA
Wellenlänge	242,8 nm
Spalt	4 (0,7 nm)
Meßmodus	Konzentration, 10fache Dehnung
Dämpfung	3
Brenner	1- und 3-Schlitzbrenner
Gasdruck	Brenngas (C_2 H_2): 30 psig, Oxidans (Luft): 50 psig

Verwendete Geräte:

Die Messungen wurden mit Standartgeräten der Firma Perkin - Elmer[1] durchgeführt. 80 % wurden auf dem Gerät P. E. 306 mit einem angeschlossenen P. E. 1 - Feder-Schreiber 165 gemacht. Die restlichen Messungen verteilten sich ungefähr zur Hälfte auf die Geräte P. E. 305 (mit Hitachi - Perkin-Elmer 2 - Feder-Schreiber 196) und P. E. 403 (mit Digitalanzeige).

Die Geräte arbeiteten alle nach der oben beschriebenen Methode (Flamme), unterschieden sich nur in ihrer elektronischen Ausstattung und sind, was die Bestimmung von Gold in unserem Fall betrifft, als gleichwertig anzusehen.

---

1) Bodenseewerk Perkin-Elmer & Co. GmbH, Überlingen - Bodensee

3. 2. 4. Sammeln der Proben, Vorbereitung (Urin)

24-Stunden-Urin wurde in Polyäthylenflaschen gesammelt und daraus jeweils eine Probe von 70 ml entnommen. Diese wurde in Glasuringläsern mit Plastikdeckel bei Temperaturen unter -20 C bis zur Bestimmung aufbewahrt. Vor dem Sammeln des jeweiligen 24-Stundenurins wurde dem Sammelgefäß 5 ml 10 %ige Äthylendiamintetraessigsäure (EDTA) beigegeben. Dem lag zu Grunde, daß uns über die Adhäsionsfähigkeit von Gold an Polyäthylen oder Glas keine genauen Angaben vorlagen und die vorhandenen darauf hindeuteten, daß Gold in Form von Chelaten und anderen Einschlußverbindungen durchaus an die von uns verwendeten Materialien gebunden werden könnte. Um dies nun zu verhindern, fügten wir dem Urin den relativ guten Chelatbildner EDTA zu, um somit, sozusagen "kompetitiv", das Hängenbleiben des zu bestimmenden Goldes an der Wand unserer Gefäße zu verhindern. Die Vorsichtsmaßnahme erwies sich, wie sich bei den Bestimmungen dann herausstellte als nicht erforderlich Vergleichsmessungen ergaben, gleiche Konzentrationen für EDTA-Urin und normalen Urin (siehe hierzu auch Kapitel über Bestimmung in Serum/Plasma). Die zugefügte Menge von 5 ml EDTA kann bei einer durchschnittlichen Gesamturinmenge von rund 1000 ml vernachlässigt werden.

Kein Urin enthielt nennenswerte Konzentrationen an Protein, zellulären Bestandteilen oder sonst im Sediment auftretenden Kristallen oder Zellabschilferungen.

Das durchschnittliche spezifische Gewicht lag bei 1018 g/1000 ml. Der Urin wurde nach 1 bis 10 Wochen auf Gold untersucht. Wie bereits H. M. RUBINSTEIN und A. A. DIETZ (1975) bemerken, hat das Alter (sie sprechen von einem Zeitraum von 1 bis 10 Monaten) der Probe unter Verwendung der Methode der AAS keinen Einfluß auf die Bestimmbarkeit speziell von Gold, sofern das Ausgangsvolumen konstant gehalten werden kann. Diese Bedingung ist beim Tiefgefrieren für den von uns benötigten Zeitraum

erfüllt. Da Gold als eines der stabilsten Metalle äußerst reaktionsträge ist, sind auch von dieser Seite keine Beeinträchtigungen zu erwarten. Vergleichende Messungen in verschiedenen Zeitabständen an Serum und Urin ergaben nur Abweichungen innerhalb der Reproduzierbarkeitsgrenzen (s.Seite 49), die auch bei Bestimmungen von gleich alten Proben auftraten.

3. 2. 5. Standardzubereitung

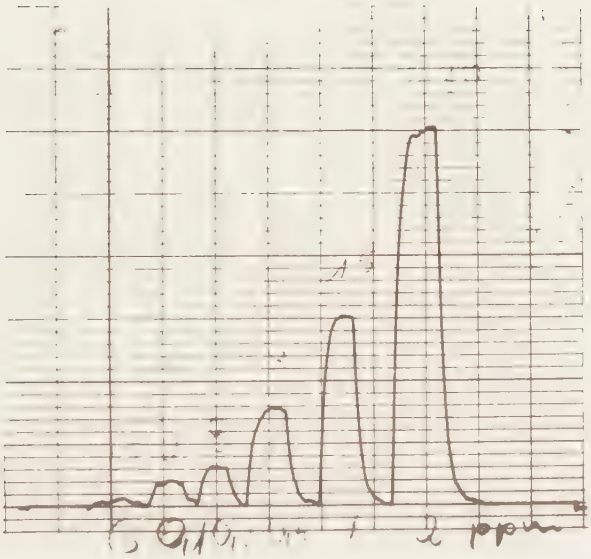
Bei der Herstellung von Standards (Eichlösungen) gingen wir nach der von A. LORBER und Mitarbeiter 1968 beschriebenen und von vielen Autoren, sei es um grundsätzlich nachzuweisen, daß Mikrobestimmungen von Gold aus Körperflüssigkeiten direkt möglich sind, oder sei es zur reinen Eichlösungsherstellung für weitere Messungen an Patienten, angewandten "Internal - standard - method" vor.

"Internal - standard - method":

Zu 1:1 mit demineralisiertem Wasser verdünntem Pool - Urin/ Serum, gesammelt von zehn Laborangehörigen, bei denen eine Kontamination mit Gold auszuschließen war, wurden bestimmte Mengen Gold eines Goldstandards[1] mit Goldchlorid (AuCl) zugegeben. Entsprechend der von uns gefundenen unteren Nachweisgrenze von 0,1 ppm (s. Abbildung 4) wurde bei dieser Konzentration begonnen. Die nächsten Standardkonzentrationen waren: 0,2, 0,5, 1,0 und 2,0 ppm. Gelegentlich wurde zur Kontrolle der Linearität ein Standard mit 5,0 ppm "mitgefahren".

---

1) "Fixanal 100 ml" mit 0,100 g/% AuCl Riedel - de Haen, Seelze



"Grund"-0,1-0,2-0,5-1,0-2,0 ppm

Abbildung 4: Eichkurve für Serumgoldbestimmungen, Poolserum, 1 : 1 mit demineralisiertem Wasser verdünnt und AuCl versetzt.

Der in der Analysenanleitung angegebene Bereich bis 20 ppm als obere Nachweisgrenze (Grenze der Linearität) konnte von uns sowohl in Wasser, Urin als auch Serum/Plasma bestätigt werden.

Die Vorteile der "Internal-standard-method" liegen auf der Hand. Die Grundabsorption, hauptsächlich wohl durch "unspezifischen Lichtverlust" des Hohlkathodenstrahles durch andere in der Flamme auftauchende Atome, wie vor allem bei Körperflüssigkeiten: Na, K, Ca, Mg, etc, hervorgerufen, kann als solche leicht erkannt werden und bei der späteren Auswertung

Berücksichtigung finden. Obwohl die erwähnten "störenden" Atome in ihrer Konzentration die des Goldes um mehrere Zehnerpotenzen überragen, bleibt die Grundabsorption, auch Grundrauschen oder einfach "Grund" genannt, wie Abbildung 4 zeigt, minimal. Es können also direkt, nur durch Verdünnung und Zentrifugieren vorbehandelte Körperflüssigkeiten gemessen werden, ohne langwieriges Veraschen, Enteiweisen, chemisch-physikalisches Verändern, etc.

3. 2. 6. Probenzubereitung, Optimieren des Gerätes, Messen

Das zu untersuchende Material wurde aufgetaut und davon 2 ml in einem Plastikreagenzglas mit 2 ml Aqua destillata verdünnt. Die so entstandene Probe wurde mit 8000 Umdrehungen / Minute zehn Minuten lang zentrifugiert und anschließend direkt durch Ansaugen über einen Polyäthylenschlauch in das Zerstäuber - Brenner - System in der beschriebenen Weise gemessen.

Als wichtig erwies sich dabei die genaue Justierung des Ansaugventils. Praktisch gingen wir dabei so vor, daß eine beliebige, im Meßbereich liegende, Konzentration von Au angesaugt und das Ansaugventil auf die maximal erreichbare Absorption eingestellt wurde.
Ebenso wichtig ist die genaue Justierung des Brenners im Verhältnis zum einfallenden Hohlkathodenstrahl. Hierbei stellte es sich wieder als nützlich heraus, nicht nach einem Schema zu optimieren, sondern von Zeit zu Zeit nach der höchst erreichbaren Absorption einzustellen.
Die dritte Variable ist der Druck von Brenngas (Azetylen) und Oxydans (O_2). Auch hier wurde wieder nach dem Prinzip der größtmöglichen, ohne Einschalten der Elektronik erreichbaren, Absorption gehandelt. Die Werte schwankten dabei geringfügig um die angegebenen Drucke (s. Seite 40) von 30 psig für Brenn-

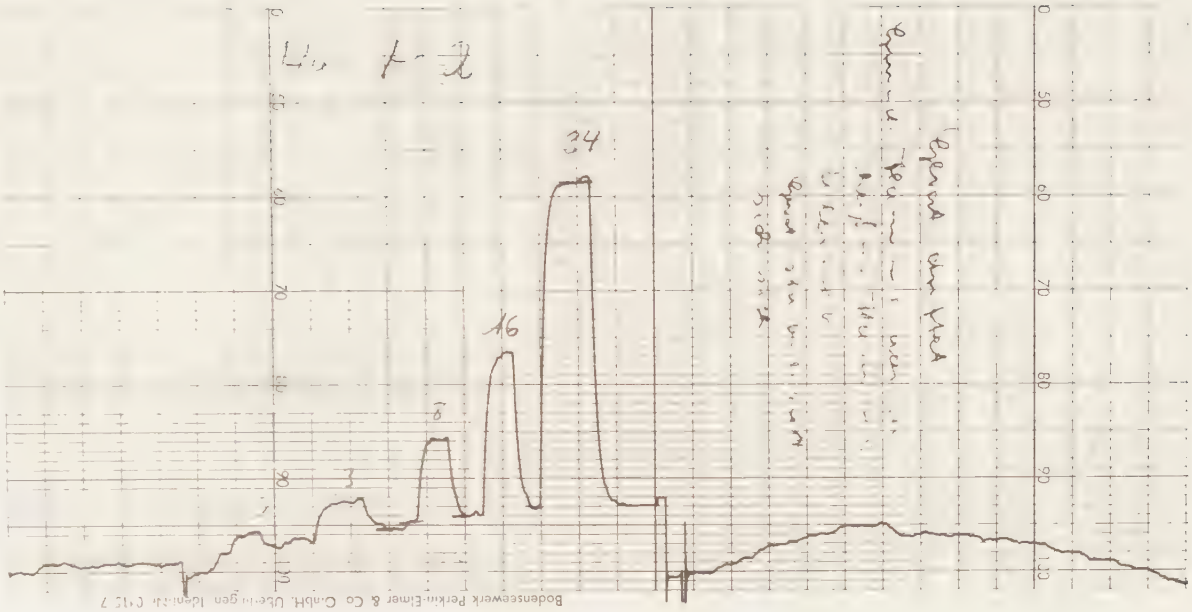


Abbildung 5: "Driften" der Grundabsorption bei zu starker Erhitzung des Brenners (Dreischlitzbrenner).

gas und 50 psig für Oxydans. Entscheidend dabei ist, daß die Flamme so scharf wie möglich sein sollte, wobei zu beachten ist, daß zu scharfe Flammen, wohl durch zu große Erhitzung - vor allem des Dreischlitzbrenners (siehe weiter unten) - die über den Schreiber erhaltenen Peaks zum "Driften" bringen, d. h. die Untergrundabsorption fängt an, in die Höhe zu wandern.

Auf Abbildung 5 wird das Phänomen des Driftens dargestellt. Während die Eichkurve gefahren wird, fängt der Grund an, nach oben zu driften. Die Grundlinie wurde am Ende der Eichkurven wieder über den Schreiber auf Null zurückgeholt. Der erneute Anstieg machte dann auf den Fehler aufmerksam. Durch Verkleinerung des Verhältnisses von Brenngas zu Oxydans wurde die Flamme wieder weniger heiß und das Signal kehrte von selbst zur Nullinie zurück. Dieser Fehler kann auch auftreten, wenn die Ansaugkanüle durch Verunreinigungen der Probe z. B. verstopft wird, und die zwischen zwei Messungen immer erfolgende Kühlung durch Ansaugen von demineralisiertem Wasser somit ausbleibt. Wahrscheinlich spielt dieser Umstand im oben gezeigten Fall auch eine gewisse Rolle. Der Fehler trat eher bei Drei- als bei Einschlitz-Brennern auf. Der Vorteil der Dreischlitz-Brenner liegt dagegen im besseren Verteilen der Probe, wodurch eine etwas höhere Absorption erreicht werden kann. Unserer Meinung nach überwiegen jedoch die Nachteile des Dreischlitzbrenners, vor allem auch was die Verunreinigung betrifft. Wir führten deshalb den überwiegenden Teil unserer Messungen mit dem Einschlitz-Brenner durch.

Auch das Manipulieren der Wellenlänge (um einige Zehntel Nanometer nach oben oder unten) nach der maximalen Absorption ist von Zeit zu Zeit erforderlich. Durch all diese Maßnahmen konnte letzten Endes der Anteil der Elektronik zurückgedrängt, d. h. eine übermäßige Dehnung der erhaltenen Absorptionswerte vermieden werden, bei der auch alle Fehlsignale und vor allem die

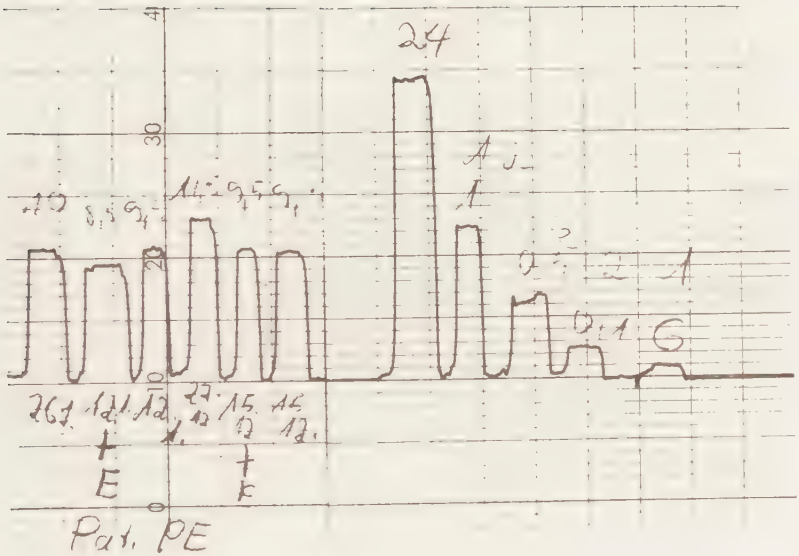
Grundabsorption mit eingehen und - um ein Vielfaches vergrößert - hinterher wieder erscheinen. Vor allem ist darauf hinzuweisen, daß es durch diese Meßanordnung gelang, die Grundabsorption auf Werte von 0,5 bis 1,0 %, bezogen auf die Absorption von 1 ppm zu reduzieren und über weite Strecken stabile Signale zu erhalten.
Dabei ergab sich eine R e p r o d u z i e r b a r k e i t , abgeleitet von den Messungen der Standards, die für die Grundabsorption im Durchschnitt bei 90 % lag (absolut gesehen 1 bis 5 Messeinheiten, bei z. B. 20 Meßeinheiten für 1 ppm). Für die untere Nachweisgrenze von 0,1 ppm betrug die Reproduzierbarkeit 95 %, um bei 1 ppm auf 98 % und bei 2 bis 5 ppm auf annähernd 100 % anzusteigen. Die Reproduzierbarkeit ist also in den kleinsten Meßbereichen am schlechtesten und steigt mit Größerwerden der Konzentrationen an.

Die Patientenproben wurden wie die Eichlösungen im Durchschnitt 10 bis 20 Sekunden angesaugt, je nachdem wann ein stabiles Signal erreicht wurde. Zwischen den einzelnen Messungen wurde das Zerstäuber-Brenner-System durch Ansaugen von destilliertem Wasser von Probematerial gereinigt und - wie bereits erwähnt - gekühlt. Dabei war stets darauf zu achten, daß die Absorption auf Null zurückgeht. War dies nicht mehr der Fall, wurde das Zerstäuber-Brenner-System mechanisch durch Leitungswasser oder - vor allem bei den Serummessungen - durch organische Lösungsmittel gereinigt. Danach wurden die Meßbedingungen erneut in der beschriebenen Weise optimiert und das Gerät nach der "Internalstandard-method" geeicht.

3. 2. 7. Serum / Plasmabestimmungen

Cubitalvenenblut wurde im Prinzip vor jeder erneuten intramuskulären Applikation von Gold in einer Menge von 5 bis 10 ml gewonnen und anschließend durch Zentrifugieren Serum / Plasma erhalten. Die Proben wurden bei Temperaturen unter -20 C in Plastikreagenzgläsern eingefroren. EDTA wurde dem Vollblut primär nicht beigefügt um Plasma zu erhalten, sondern bestimmend waren die Gründe, wie sie für den Urin bereits beschrieben worden sind (s. Seite 41). Die Menge betrug 2 bis 4 Tropfen 10 %ige Lösung auf 5 bis 10 ml Vollblut.

Wie die Abbildungen 6 und 7 zeigen, findet keine Adhäsion von Gold an die Behältnisse statt. Wir fanden sogar in dem fibrinfreien Serum (kleinerer Lösungsraum = höhere Konzentration) höhere Konzentrationen als in Plasma. Diese von DIETZ und RUBINSTEIN (1973) ebenfalls beobachtete Tatsache war, wie die Abbildungen nur als Beispiele zeigen sollen, bei unseren Untersuchungen nicht sicher signifikant. Fast alle Messungen wurden an Plasma durchgeführt. Wegen des fehlenden signifikanten Unterschiedes, und unter Berücksichtigung der Reproduzierbarkeit lassen sich also Plasma- und Serumwerte, vor allem was die höheren Konzentrationen betrifft, gleichsetzen.



+ E o. E + E o.E 2,0 1,0 0,5 0,1 Grund ppm

Abbildung 6: Eichkurve und zwei Vergleichsmessungen mit EDTA (+ E), ohne EDTA (o.E.) - die dazwischen liegende und die am Ende stehende Messung ist ebenfalls mit EDTA durchgeführt worden, ohne Vergleichsmessungen zu Serum. (Pat.P.E.)

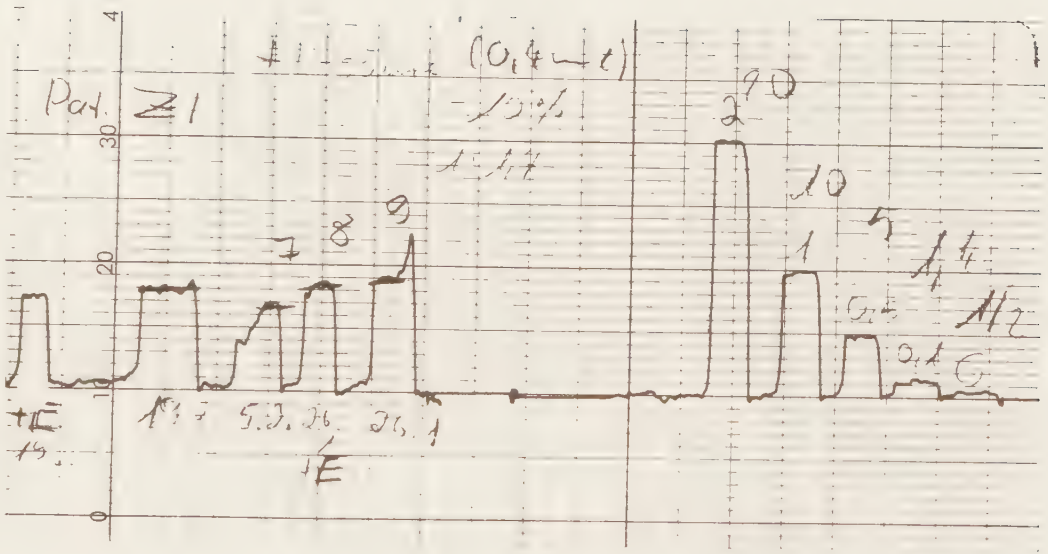


Abbildung 7: Eichkurve und zwei Vergleichsmessungen mit EDTA (+E), ohne EDTA (o.E.); die dazwischen liegende Messung ist ebenfalls mit EDTA gemacht worden, ohne Vergleichsmessung zu Serum. (Pat.Z.I.) Mit 0,4 ml konz. Essigsäure als Detergenz

Wie die Abbildungen 6 und 7 zeigen, wurden die Vergleichsmessungen von Zeit zu Zeit an verschiedenen Patienten durchgeführt, indem ihnen zum gleichen Zeitpunkt zwei Blutproben abgenommen wurden, eine mit und eine ohne EDTA.

DIETZ und RUBINSTEIN (1975) führten die von ihnen beobachteten Unterschiede zum Teil auf die erniedrigte Viskosität und damit bessere Messbarkeit des Plasmas gegenüber dem Serum zurück. Die Plasma- bzw. Serumproben wurden nach Auftauen in der beschriebenen Art und Weise gemessen.

Unterschiedlich beim Messen der beiden Körperflüssigkeiten war die etwas längere Ansaugzeit bei Plasma bzw. Serum (im Durchschnitt zwischen 15 bis 30 Sekunden) gegenüber Urin, bedingt durch die höhere Viskosität und die damit verbundene längere Zeit zur Erreichung eines stabilen Signals.

Unterschiedlich war auch der Grad der Verschmutzung, welcher durch Plasma bzw. Serum gegenüber dem Urin hervorgerufen wurde. Im Durchschnitt mußte bei Plasmabestimmungen fünf bis zehn Messungen früher das Ansaug-Zerstäuber-Brenner-System gereinigt werden, wobei es sich als vorteilhaft erwies dazu (bei Plasma bzw. Serum), organische Lösungsmittel zu verwenden. Im Prinzip bereitete dies alles jedoch keine Schwierigkeiten, so daß gesagt werden kann, daß sich Plasma bzw. Serum auf die gleiche Weise messen läßt wie Urin.

Es konnten im Durchschnitt 40 bis 50 quantitative Goldbestimmungen im Urin oder 30 bis 40 Messungen im Plasma bzw. Serum pro Stunde durchgeführt werden, einschließlich der Probenvorbereitungen, des Eichens und des Optimierens des Gerätes.

3. 2. 8. Diskussion der Methode

LORBER und Mitarbeiter zeigten 1968 (s. auch Seite 42) bei der Entwicklung der "Internal-standard-method" auch, daß sich proteingebundenes Goldchlorid genauso messen läßt wie reines Goldchlorid. Diese Ergebnisse waren unter Berücksichtigung der Meßmethode der Atom-Absorptions-Spektrometrie (Herauslösen der Elemente aus ihrem Molekülverband und anschließende Atomisierung) zu erwarten.

DIETZ und RUBINSTEIN (1973) wiesen nach, daß Eichlösungen, welche aus den Goldpräparaten, die schließlich auch den Pateinten zur Therapie appliziert wurden, hergestellt worden waren, die gleichen Werte zeigten wie Eichlösungen aus reinem Goldchlorid. Diese Ergebnisse können von uns bestätigt werden.

Grundabsorption:

DUNCKLEY (1971) und HARTH und Mitarbeiter (1973) behandelten das Problem der Grundabsorption.
DUNKLEY stellte bei verschiedenen Urinproben, die kein Gold enthalten konnten(Pool-Urin), verschieden große unspezifische Absorptionen fest. Um diese von ihm festgestellte Fehlerquelle auszuschließen, löste er das Gold von seiner Matrix (Urin) nach der Methode der feuchten Veraschung und brachte es in eine Lösung von Methyl - Isobutyl - Hydrochlorid - Säure zur Lösung, in welcher er dann nach der AAS-Methode die Goldkonzentration bestimmte. Als untere Nachweisgrenze gab er 0,98 µg/ 100 ml Urin (= 0,0098 ppm) an. Die von ihm beschriebene Grundabsorption konnte von uns auf die beschriebene Art und Weise (optimieren des Gerätes, 1 : 1 Verdünnung, Vorgehen nach der "Internal-standard-method") für unsere Zwecke völlig ausreichend beherrscht werden, die von ihm angegebene - was die Flammenmethode betrifft, extrem niedrige untere Nachweisgrenze - ist

für uns nicht von Bedeutung.

HARTH und Mitarbeiter wendeten im Prinzip dieselbe Methode an und dehnten sie auf Bestimmungen in Serum aus. Der Erfolg waren wiederum sehr niedere untere Nachweisgrenzen, die jedoch, betrachtet man vor allem den beträchtlich größeren Arbeitsaufwand, für uns nicht von entscheidender Bedeutung sind.

Viskosität:

Einige Autoren (LORBER, 1968; WELZ, 1972) haben das Problem der Viskosität hauptsächlich bei Serum / Plasma beschrieben und zum Teil verschiedene Detergentien verwandt. DIETZ und RUBINSTEIN (1973) beschrieben zufriedenstellende Ergebnisse mit 1 : 1 verdünntem Serum nach Vergleich mit anderen Methoden. Dies deckt sich, wie aufgezeigt, mit unseren Erfahrungen. Nach hinreichend kurzer Zeit wurde ein stabiles Signal erreicht. Eventuell viskositätsbedingte Artefakte (s. Abbildung 7) erste Messung nach der Eichreihe) konnten in den allermeisten Fällen als solche erkannt werden und bei der Auswertung Berücksichtigung finden. In manchen Fällen war eine Wiederholung der Messung notwendig, was jedoch bei einer durchschnittlichen Probenmenge von 5 bis 10 ml ohne weiteres möglich war.
In einigen wenigen Fällen war es jedoch unumgänglich konzentrierte Essigsäure anzuwenden, da es sich leider nicht vermeiden ließ, daß einige Serum bzw. Plasmaproben wiederholt eingefroren und aufgetaut werden mußten, so daß zum Teil Eiweiß ausflocken konnte. Die Fehlerquelle konnte so für die geringe Anzahl von Proben, bei denen dies notwendig war, beherrscht werden.

Generell kann gesagt werden, daß die 1 : 1 - Verdünnung die Viskosität des Serums und des Plasmas zur Messung genügend herabsetzt. Detergentien sind nach unseren Erfahrungen nicht erforderlich.

3. 2. 9. Vergleichende Messungen, Flammenlose Atomisierung

Wie RUBINSTEIN und DIETZ (1973) bei Vergleichsmessungen an verschiedenen Geräten unterschiedlichen Fabrikats (z.B.: "Jarrell - Ash - Modell 82 - 546" und "Perkin - Elmer 303") untereinander einerseits und der AAS und der Neutronenaktivierungsanalyse andererseits zeigen konnte, ergaben sich insgesamt gesehen gute Resultate bezüglich der Korrelation. Der Korrelationskoeffizient zwischen Neutronenaktivierungsanalyse - Atom - Absorptions - Spektroskopie wurde mit 0,95 angegeben.

Flammenlose Atomisierung:

Die von MASSMANN 1968 beschriebene Methode der F l a m m e n - l o s e n A t o m i s i e r u n g arbeitet nach demselben Prinzip wie die oben beschriebene Methode, nur werden hier die Proben in einer Graphitrohrküvette mittels einer angelegten Spannung "flammenlos" atomisiert, und man erhält keine Konzentrationsangaben, sondern die absoluten Mengen des zu messenden Stoffes. Die Methode ist im Durchschnitt um den Faktor 1000 enpfindlicher, was die untere Nachweisgrenze betrifft (absolut 10^{-13}). Vergleichsmessungen mit dieser überaus empfindlichen Methode[1] bestätigten unsere, nach der Flammenmethode erhaltenen, Werte (persönliche Mitteilungen, WELZ, SKEGG). Wegen dieser Bestätigung, und da uns auch für die Routinemessungen ein solches Gerät nicht zur Verfügung stand, beschränkten wir uns auf die Messung nach der Flammenmethode. Für spezielle Fragestellungen, bei denen die oben beschriebene Empfindlichkeit unter Umständen gefordert werden muß, ist die flammenlose Methode jedoch durchaus zu empfehlen, zumal der Arbeitsaufwand nicht sehr viel größer ist.

---

1) Auf Gerät "Perkin-Elmer HGA 72"

3. 2. 10. Zusammenfassung

Die Methode der Atom-Absorptions-Spektrometrie und speziell die Messung mit Flammenatomisierung erwies sich für unsere Bestimmungen der Goldkonzentrationen in Serum bzw. Plasma und Urin von c.P. - Patienten als überaus geeignet. Über 1400 Untersuchungen konnten in ungefähr drei Wochen durchgeführt werden. Die Standardgeräte erwiesen sich als hinreichend präzise, es konnte nach der angegebenen Standardmethode gearbeitet werden. Verbesserungen wären, abgesehen von den oben beschriebenen eigenen Erfahrungen - falls die Grundabsorption einmal Schwierigkeiten bereiten sollte - über den erwähnten Untergrundkompensator für die Flammenmethode und ganz allgemein mit der flammenlosen Atomisierung möglich.

3. 3. Die Aufsättigungsphase

3. 3. 1. Das Behandlungsschema

Die Therapie der chronischen Polyarthritis durch Gold wurde in unserer Klinik und Ambulanz gemäß nachfolgend aufgezeigtem Schema durchgeführt und kann prinzipiell in zwei Abschnitte eingeteilt werden:

a) Aufsättigungsphase,
mit "einschleichendem" Beginn und konstanten wöchentlichen Injektionen

b) Erhaltungsphase
(Protrahierte Behandlung, "maintenance therapy"):
Nach Auftreten von Besserung (Remission) individuelle Injektionsabstände bis zu vier Wochen, wobei Wiederaufleben ("Schub") der Krankheit durchaus wieder zu kürzeren Injektionsabständen führen kann.

Mit einer Ausnahme wurden alle Patienten stationär aufgesättigt. Vor der ersten Goldinjektion wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

1.) Differenzialblutbild
2.) Thrombozytenzahl
3.) Hämoglobin
4.) Urin - Eiweiß
5.) Urin - Erytrozyten
6.) Serum - Glutamat - Oxalat - Transaminase
7.) Alkalische Phosphatase
8.) Leucin - Aminopeptidase
9.) Rheumafaktor (RF) - Latextropfentest (LTT)
10.) Serum - Eisen
11.) Serum - Kupfer
12.) Plasma - Eiweiß - Elektrophorese

Gold wurde jeden Montag und Donnerstag intramuskulär injiziert. Verwendet wurde Auro-thioplypeptid[1] mit einem 13 %igem Feingoldanteil in folgender wöchentlicher Dosierung:

1. Woche: 1,3 mg Au + 2,6 mg Au
2. Woche: 6,5 mg Au + 13,0 mg Au
3. Woche: 13,0 mg Au + 13,0 mg Au
4. Woche: 26,0 mg Au + 26,0 mg Au

In jeder weiteren Woche wurden 2 x 26,0 mg Au (0,2 g Auro - Detoxin) appliziert, konnte eine Remission über einige Zeit hin festgestellt werden, wurde die Dosis in beschriebener Weise herabgesetzt. Zeigte sich schließlich bei einer Gesamtdosis von einem Gramm Feingold (Behandlungsdauer bis dahin rund 23 Wochen) kein Therapieerfolg, wurde das Mittel abgesetzt.
Kontrolluntersuchungen bei den stationär aufgesättigten Patienten fanden jeden Dienstag (die Punkte 1 bis 5 von Seite 56) und jeden Freitag (Punkte von 1 bis 9) statt. Bei dem einen ambulant aufgesättigten Patienten konnte ein ähnliches Kontrollschema angewendet werden (s. Tab. 1).
Alle zwölf Untersuchungen wurden bei Entlassung aus der Klinik wiederholt.
Unter anderem konnten durch diese strengen Kontrollen die auftretenden allergisch-toxischen Erscheinungen rechtzeitig erkannt werden, so daß es in keinem Fall zu irreversiblen Schädigungen kam.
Vor jeder Injektion wurde den Patienten ca. 5 ml Blut zur Plasmagoldbestimmung abgenommen. Ebenfalls vom ersten Tag an wurde täglich der 24 - Stundenurin gesammelt und eine Probe davon zu Goldbestimmung aufbewahrt.
Analgetika und Antiphlogistika wurden den Patienten weiterhin appliziert und bei Auftreten von anhaltender Besserung individuell und schrittweise abgesetzt.
Die Patienten blieben, sofern die Therapie nicht abgebrochen werden mußte, mindestens fünf Wochen in stationärer Behand-

---

1) Auro - Detoxin, Wülfing, Standardpackung für den Kurbeginn, OP

lung. Angeschlossen wurde eine intensive ambulante Behandlung und Überwachung mit anfangs zweimaligem Vorstellen pro Woche.

Wie bereits erwähnt, kam bei einem Patienten (S.C.) ein stationärer Beginn der Therapie aus persönlichen Gründen nicht in Betracht; er wurde nach demselben Schema ambulant behandelt. Blut- und Urinproben konnten nur jeweils am Tage der Vorstellung (zweimal wöchentlich) jeweils vor der erneuten Injektion gewonnen werden.

3. 3. 2. Die Patienten

Insgesamt standen für diese Untersuchungsreihe zu Anfang 14 Patienten zur Verfügung (zehn Frauen, vier Männer), welche nach Aufklärung über die diagnostischen, therapeutischen und wissenschaftlichen Vorhaben ihre Einwilligung zu den Maßnahmen gaben.
Ausgewählt wurden Patienten mit "klassischer" oder "eindeutiger" c.P. nach den Kriterien der "American Rheumatism Association" (ARA) (s. Seite 62).
Teils wurden sie auf Grund ihrer Therapieresistenz gegenüber anderen Mitteln, wie Antiphlogistika und Nebennierenrindenhormonen, einer Goldtherapie zugeführt, teils wurde der öfter formulierten Ansicht gefolgt (WAGENHÄUSER, 1971; MIEHLE, 1972), Gold als Basistherapeutikum zu einem früheren Zeitpunkt einzusetzen, um so die Patienten vor irreversiblen Schädigungen zu bewahren. Dies konnte um so mehr befürwortet werden, als bei fast allen Patienten der Therapiebeginn unter stationären Bedingungen möglich war.
Vier Patientinnen (alle stationär) konnten bei der endgültigen Auswertung nicht berücksichtigt werden, da in zwei Fällen der Hämoglobin-Abfall eine tägliche Blutentnahme nicht mehr zuließ. In einem Fall traten allergisch-toxische Erscheinungen (Dermatitis, Stomatitis) zu einem so frühen Zeitpunkt auf, daß den

wenigen erhaltenen niedrigen (s. Abb. 9 Werte der ersten paar Tage) Messwerten keine weitere Aussagekraft zuzusprechen war, während bei der vierten Patientin vor allem technische Probleme (schwer punktierbare Venen) zum Abbruch der täglichen Verlaufskontrollen zwangen. Die Daten, klinischen Angaben und erhaltenen Goldkonzentrationen dieser vier Patienten sollen deshalb hier nicht weiter aufgeführt werden.

a Pat.	b Alter	c Gewicht	d KH-Dauer	e RF	f Diag.	g Stadium b.Au'therapie-beginn	h BKS b. Au'therapie beginn	i Behand-dauer b.Rem. od.Tox.	j Gesamt-Au-Inj. f.Spalte h	k Art der Allerg.-Toxizit.	l Besserungs-grad	m BKS z. Spalte k	n Kontin. Gold-messung
B.E.♀	30 J.	58 kg	8 J.	+	K	III/2/A2	20/ 45	18 Tg.	0,036g	General.Exanth.leichte Hepatit.	B 4	16/ 37	27 Tg.
H.E.♀	51 J.	63 kg	10 J.	+	K	II/2/A2	75/113	63 Tg.	0,36 g		B 2	52/ 90	49 Tg.
H.O.♀	72 J.	62 kg	1/2 J.	-	E	I/2/A1	28/ 64	56 Tg.	0,30 g		B 2		42 Tg.
								63 Tg.	0,36 g	Stomatitis/ Exanthem		34/ 68	
K.E.♂	34 J.	60 kg	5 J.	+	E	I/1/A1	8/ 25	30 Tg.	0,28 g		B 1	7/ 18	42 Tg.
K.R.♀	30 J.	58 kg	1/2 J.	+	E	I/2/A1	24/ 48	70 Tg.	0,41 g		B 3	10/ 24	35 Tg.
K.W.♀	40 J.	72 kg	3/4 J.	+	K	II/2/A3	75/ 85	56 Tg.	0,30 g		B 1	11/ 27	36 Tg.
R.A.♂	52 J.	70 kg	4 J.	-	E	I/2/A2	6/ 11	63 Tg.	0,36 g		B 2	7/ 12	35 Tg.
S.C.♀	44 J.	69 kg	1/2 J.	-	E	I/3/A2	5/ 12	77 Tg.	0,47 g		B 1	5/ 11	42 Tg.
S.P.♀	47 J.	74 kg	14 J.	+++	K	II/2/A2	56/ 93	21 Tg.	0,05 g	General. Exanthem	B 4	57/101	25 Tg.
T.O.♂	33 J.	66 kg	1/2 J.	+++	E	I/3/A3	35/ 67	154 Tg.	1,0 g		B 1	130/173	42 Tg.

Tabelle 1: Klinische Daten von zehn nicht mit Gold vorbehandelten Patienten mit chronischer Polyarthritis.

Tabelle 1 zeigt die Daten und klinischen Angaben der zehn, für die Untersuchung der Aufsättigungsphase ausgewerteten Patienten.

In Spalte a) werden die Patienten in Codeform aufgeführt. (Übereinstimmung des Codes mit denen der Patienten der Erhaltungsphase beruhen auf Zufälligkeit, es handelt sich um verschiedene Patienten).

Spalte b) bis d) gibt eigenanamnestische Angaben und das Gewicht wieder.

In Spalte e) erscheint der Rheumafaktor (RF) diagnostiziert nach dem Latextropfentestverfahren (LTT). Es wurde festgesetzt:

- = keine Agglutination nach 3 Minuten
+ = Agglutination innerhalb von 60 Sekunden
++ = Agglutination innerhalb von 30 Sekunden
+++ = Agglutination innerhalb von 15 Sekunden

Sieben Patienten seropositiv, drei Patienten seronegativ.

Spalte f): (Seite 62 und 63)

Positive Kriterien:

1. Morgendliche Gelenksteifigkeit.
2. Überempflindlichkeit oder Bewegungsschmerz in mindestens einem Gelenk.
3. Schwellung wenigstens eines Gelenkes infolge Weichteilschwellung, aber nicht blosser Knochenproliferation.
4. Schwellung mindestens eines weiteren Gelenkes mit wenigstens dreimonatigem Intervall.
5. Bilateral-symmetrische Gelenkschwellung peripherer Extremitätengelenke: Fingergrund- und -mittelgelenke, Zehengrund- und -mittelgelenke. Ausnahme: Fingerendgelenke (nur bei Psoriasis - Arthritis befallen).
6. Subkutane Knotenbildungen über Knochenvorsprüngen.
7. Charakteristische röntgenologische Veränderungen (Bestehen von degenerativen Alterationen genügt nicht).
8. Positive Agglutinationsreaktionen ("Rheumafaktor").
9. Pathologische Veränderungen der Synovialflussigkeit.
10. Charakteristische histologische Veränderungen in der Synovialmembran.
11. Charakteristische histologische Veränderungen der subkutanen Knotenbildungen.

Ausschlußkriterien:

1. Schmetterlingsförmige Exantheme im Sinne eines Lupus erythematodes.
2. Beteiligung (Entzündung, Atrophie, Parese) der Nacken-, Stamm- und Pharynxmuskulatur (Dermatomyositis).
3. Eindeutige Sklerodermiebefunde.
4. Charakteristisches Bild einer Febris rheumatica (Fieber, flüchtige Gelenksymptome, Zeichen von Endokarditis, Chorea minor, subkutane Knoten oder Erythema marginatum).
5. Charakteristische akute Gelenkaffektionen mit Rötung, Schwellung und perakutem Schmerz in einem oder (selten) mehreren Gelenken im Sinne einer Gichtattacke (speziell

bei therapeutischer Ansprechbarkeit auf Colchizin) mit Tophusbildungen an gelenknahen Weichteilen, Knochen oder anderen Lokalisationen.

6. Monoartikuläre febrile Arthritiden im Zusammenhang mit einer Infektionskrankheit (Infektarthritis).
7. Nachweis von Erregern im Gelenkpunktat oder prompte Rückbildung der Gelenksymptome unter antibiotischer Therapie.
8. Charakteristische Symptome einer Arthropathia neuropathica mit Kondensationen, Destruktionen, Knochenveränderungen und neurologischen Ausfällen.
9. Klinisches Bild des REITER-Syndroms mit Urethritis, Konjunktivitis und Arthritis.
10. Einseitige Gelenkveränderungen, vor allem an den oberen Extremitäten mit klinischem und radiologischem Bild eines SUDECK-Syndroms und Beteiligung (Schrumpfung) der Schultergelenkkapsel im Sinne einer Reflexdystrophie bzw. eines Schulter-Hand-Syndroms.
11. Trommelschlegelfinger und röntenologische Zeichen einer "Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique" (Pierre-Marie BAMBERGER) mit hypertrophischer Periostitis der Röhrenknochen (Lungenbefund).
12. Hautläsion im Sinne eines Erythema nodosum.
13. Stark positive LE-Phänomene im Blutausstrich.
14. Histologische Befunde einer Periarteriitis nodosa.
15. Nachweis von Homogentisinsäure im Urin.
16. Positiver KVEIM - Test oder histologischer Befund eines Morbus BOECK.
17. Plasmozytom (BENCE-JONES, Röntgenbild, Sternalmark).
18. Leukämien, maligne Lymphome, Lymphosarkome.
19. Agammaglobulinämien.
20. Nachweis von Tuberkelbazillen oder eines charakteristischen mikroskopischen Tuberkulosebefundes im Gewebe.

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien der chronischen Polyarthritis (American Rheumatism Association)

Tabelle 2 gibt die Diagnose- und Ausschlußkriterien der c.P. nach STEINBROCKER (1949) und der " American Rheumatism Association (ARA) wieder.

K = "Klassische c.P." (mindestens sieben Diagnosekriterien erfüllt) = vier Patienten

E = "Eindeutige c.P." (mindestens fünf Diagnosekriterien erfüllt) = sechs Patienten

Jeweils unter Berücksichtigung der Ausschlußkriterien.

Spalte g), erste Zahl (römisch): (Seite 65)

Die Krankheitsstadien der chronischen Polyarthritis der Amer.Rheum.Assoc. nach einem Vorschlag von STEINBROCKER et al. (1949)
Stadium I : FRÜHSTADIUM * 1. Keine destruktiven Veränderungen im Röntgenbild 2. Röntgenologische Hinweise auf eine Osteoporose können vorhanden sein.
Stadium II : MÄSSIG FORTGESCHRITTENES STADIUM * 1. Röntgenbefunde einer Osteoporose, evtl. geringggradige destruktive Knorpel- oder Knochenveränderungen * 2. Keine Gelenkdeformitäten, evtl. Einschränkung der Gelenkbeweglichkeit 3. Muskelatrophie 4. Extraartikuläre Weichteilbeteiligung wie Knoten und Tendovaginitis.
Stadium III : FORTGESCHRITTENES STADIUM * 1. Knochen- und Knorpeldestruktion, zusätzlich zur Osteoporose, nach dem Röntgenbild * 2. Gelenkdeformitäten (Subluxation, Ulnardeviation, Hyperextension; keine Ankylosezeichen) 3. Ausgeprägte Muskelatrophie 4. Extraartikuläre Weichteilbeteiligung
Stadium IV : ENDSTADIUM * 1. Fibröse oder knöcherne Ankylose 2. Kriterien des Stadium III
* obligate Kriterien für die Stadieneinteilung

Tabelle 3: Krankheitsstadien der chronischen Polyarthritis

Wie Tabelle 3 zeigt, werden hier weitgehend objektivierbare Befunde zur Krankheitsbeurteilung herangezogen. Es wurde, wie bei den nachfolgenden Beurteilungen der Krankheit oder der Besserung, nach dem Prinzip der relativen Häufigkeit verfahren: Der Patient wurde jeweils in das Stadium eingeteilt, für das die relativ meisten Befunde oder Angaben vorlagen.(Somit müssen nicht immer alle Punkte pro Stadium erfüllt sein, Überschneidungen sind möglich).

6 Patienten = Krankheitsstadium I

3 Patienten = Krankheitsstadium II

1 Patient = Krankheitsstadium III

Spalte g), zweite Zahl (Arabisch): (Seite 67)

Klassifikation der Funktionsfähigkeit des Patienten mit chronischer Polyarthritis (Amer.Rheum.Assoc., entsprechend einem Vorschlag von STEINBROCKER et al, 1949)	
Klasse	F u n k t i o n s- bzw. A r b e i t s f ä h i g k e i t
1	Vollständige Fähigkeit, alle üblichen Aufgaben unbehindert auszuführen.
2	Ausreichende Fähigkeit für normale Tätigkeiten trotz Behinderung durch Beschwerden oder eingeschränkte Beweglichkeit eines oder mehrerer Gelenke.
3	Eingeschränkte Fähigkeit, so daß nur wenige oder gar keine üblichen Verrichtungen des täglichen Lebens (Beruf Körperpflege) ausgeführt werden können.
4	Invalidität, Bettlägerigkeit oder Rollstuhldasein. Nur geringe oder fehlende Selbstversorgung.

Tabelle 4: Klassifikation der Funktionsfähigkeit des Polyarthritikers.

In Tabelle 4 wird die Krankheit mehr nach den subjektiven Kriterien und Angaben der Patienten beurteilt. Die Patienten wurden wieder, wie oben beschrieben, in das Stadium eingeteilt, für das die meisten Angaben vorlagen.

7	Patienten	= Funktionsstadium	2
2	Patienten	= Funktionsstadium	3
1	Patient	= Funktionsstadium	1

Spalte g) dritte Ziffer (Arabisch):

Semiquantitative Kriterien zur Beurteilung der Prozeßaktivität der chronischen Polyarthritis der Amer.Rheum.Assoc. nach einem Vorschlag von CHALKINS (1962)

	Grad	1	2	3	4
Subjektive	Morgensteifheit	5 Minuten o.weniger	5 Minuten bis 2 Std.	länger als 2 Std.	länger als 2 Std.
	Erschöpfung	keine	tägliche Arbeit wird nicht unterbrochen	Ruhepause erforderlich	schnelle Erschöpfung
	Schmerzen	keine	nur bei Bewegung	auch in Ruhe	Unterbrechung der Nachtruhe
	Beurteilung des Befinden durch den Patienten	gut	ziemlich gut	mäßig	schlecht
Funktionelle	Allgemeine Funktion	volle Aktivität ohne Einschränkung	überwiegend ohne Einschränkung	deutlich eingeschränkt, Selbstversorgung möglich	Selbstversorgung kaum möglich
	Griffstärke (mm HG)	200 - 300	195 - 120	115 - 70	< 70
Objektive Kriterien	Ausbreitung des Gelenkbefalles (articular index)	kein Gelenkbefall	0 - 50	51 - 100	> 100
	BSG (mm/1.Std.)	0 - 20	21 - 40	41 - 70	> 70
	Hb (g%)	12,5 und mehr	12,4 - 11,0	10,9 - 9,5	< 9,5
	Beurteilung durch den Arzt	inaktiv	gering aktiv	aktiv	hochaktiv

Tabelle 5: Grade der Prozeßaktivität der chronischen Polyarthritis

In Tabelle 5 werden alle hinlänglich objektivierbaren Kriterien zur Krankheitsbeurteilung, d.h. in diesem Fall zur Beurteilung der Aktivität der Krankheit, herangezogen.
Die endgültige Beurteilung des Aktivitätsgrades (A 0 - A 3) geschieht nun auf folgende Weise: Jedes Kriterium ("Morgensteifigkeit", "Griffstärke", "BSG", etc.) wird nach vier verschiedenen Schweregraden 0 - 3) beurteilt. Die so erhaltenen Zahlen werden addiert und durch zehn (insgesamt zehn Kriterien, von "Morgensteifigkeit" bis "Beurteilung durch den Arzt") dividiert. Hier wird also das Prinzip der "Relativen Häufigkeit" auch mathematisch verwirklicht. Überschneidungen sind durchaus möglich; sollten die Angaben zu einem Kriterium einmal nicht vorgelegen haben, wurde durch die nun verminderte Anzahl der Kriterien dividiert (dies war z.B. für das Kriterium "Griffstärke" aus technischen Gründen leider öfter der Fall). Die grundsätzliche Endbeurteilung (A 0 - A 3) wird dadurch jedoch in den allermeisten Fällen nicht beeinträchtigt.

Spalte h):

Hier wird das "zuverlässigste und objektivste" (LANSBURY , 1969) Kriterium von Tabelle 5 - die BSG - gesondert aufgeführt.

Spalte i):

Gibt die Anzahl der Tage seit Behandlungsbeginn wieder, nach denen eine anhaltende Remission zu beobachten war, und allergisch-toxische Nebenwirkungen auftraten (siehe Patient H.O. - gebessert, allergisch-toxische Reaktionen -: Nach 56 Tagen wurde die Remission als objektivierbar angesehen, kurz darauf - eine Woche später - bekam der Patient eine Stomatitis und Oberarmexantheme).

Spalte j):

Gibt die zu Spalte i) gehörende jeweilige Gesamtgoldmenge wieder (bis dahin injizierte Au-Menge).

In Spalte k) wird die Art der allergisch-toxischen Nebenerscheinungen beschrieben.

Die therapeutischen Kriterien der Amer.Rheum.Assoc.
nach dem Vorschlag von STEINBROCKER et al (1949).

Grad I : Komplette Remission

*1. Keine systemischen Aktivitätszeichen, normale BSG.
*2. Keine objektiven Arthritissymptome.
*3. Kein Hinweis auf Aktivität eines extraartikulären Prozesses (Knoten, Tendovaginitis)
*4. Keine restierenden Einschränkungen der Gelenkbeweglichkeit außer der durch irreversiblen Veränderungen begründeten.

Grad II : Starke Besserung

*1. Keine systemischen Aktivitätszeichen, mit Ausnahme einer BSG-Beschleunigung.
*2. Rückgang der objektiven Symptome der Arthritis und der extraartikulären Entzündung.
*3. Kein Befall neuer Gelenke.
4. Geringgradige Gelenkschwellung und eine damit verbundene Bewegungseinschränkung darf noch vorhanden sein.

Grad III : Geringe Besserung

Jeglicher Rückgang von Symptomen der arthritischen Aktivität, der die Kriterien des Grades II nicht ganz erfüllt.

*1. Verringerung der systemischen Aktivitätszeichen.
*2. Nur partieller Rückgang der Arthritissymptome.
*3. Kein Hinweis auf Ausbreitung des rheumatischen Prozesses auf weitere Gelenke oder extraartikuläre Strukturen.
4. Verminderung der Gelenkschwellung und damit verbundene Bewegungseinschränkung darf vorhanden sein.

Für I - III: Gelenkdeformitäten oder extraartikuläre Manifestationen, die irreversiblen Veränderungen zuzuschreiben sind, können vorhanden sein.

Grad IV : Keine Besserung oder Progredienz

*1. Unverminderte Aktivität des rheumatischen Prozesses.
*2. Verschlechterung betroffener Gelenke, Befall weiterer Gelenke.
*3. Fortschreitende destruktive Röntgenveränderungen.
4. Bei Vorhandensein der letztgenannten Kriterien ist eine Verbesserung anderer Merkmale, einschließlich BSG unbedeutend.

* Für die Beurteilung der Grade obligate Punkte.

Tabelle 6: Kriterien der American Rheumatism Association zur Therapiebeurteilung.

Wie Tabelle 6 zeigt, läßt sich auch der Therapieerfolg objektivieren und durch die angegebenen Kriterien schematisieren. Es gilt wieder: Der Besserungsgrad (B1 - B4) wurde nach den am meist erfüllten Kriterien festgelegt.

Spalte m):

Hier wird wieder die zum Besserungsgrad gehörige BKS gesondert aufgeführt.

Spalte n):

Gibt die Anzahl der Tage wieder, an welchen kontinuierlich Proben gesammelt werden konnten; sie ist im allgemeinen mit der Zeit des stationären Aufenthalts identisch (Ausnahme: Patienten mit Nebenerscheinungen). Für die ambulant aufgesättigte) Patientin S.C. bezieht sich diese Angabe nur auf die Zeit der kontinuierlichen Beobachtung.

3. 3. 3. Pharmakokinetik des Plasmaspiegelaufbaus und der Urinausscheidung, dargestellt an einem Patienten in der Aufsättigungsphase.

Abbildung 8 zeigt die Verhältnisse bei Patient K.E. (Tabelle 1). Er wurde nach dem oben beschriebenen Schema behandelt. Im weiteren Verlauf der Therapie erreichte er eine vollständige Remission ohne Nebenwirkungen (alle weiteren Angaben siehe Tabelle 1).

Ergebnisse, Plasmagoldkonzentration (durchgehende Linie):

a) In der ersten Woche ist, bedingt durch die geringen applizierten Goldmengen, der Spiegel sehr niedrig.

b) Er steigt mit zunehmender Dosierung und Zeitdauer stufenförmig an.

c) Dabei erscheinen die höchsten Konzentrationen jeweils am Tag nach der Goldinjektion. Sie fallen bis zur nächsten Injektion nach den Gesetzen einer Kinetik ersten Ordnung wieder ab (KURZ , 1974).

d) Nach ungefähr fünf bis sechs Wochen wird kein weiterer Anstieg mehr beobachtet - die Plasmagoldkonzentration scheint unter unserem Behandlungsschema ein Plateau zwischen 4 und 5 ppm erreicht zu haben.

Urinausscheidung (gestrichelte Linie):

Im Prinzip gilt das für die Plasmakonzentration unter a) bis c) gesagte für die Urinausscheidung ebenfalls. Unterschiedlich ist:

a) Der Abfall der Urinausscheidung von ihrem höchsten Wert (am Tage nach der Injektion) zu den übrigen Werten ist steiler, verglichen mit dem der Plasmagoldkonzentration. Das

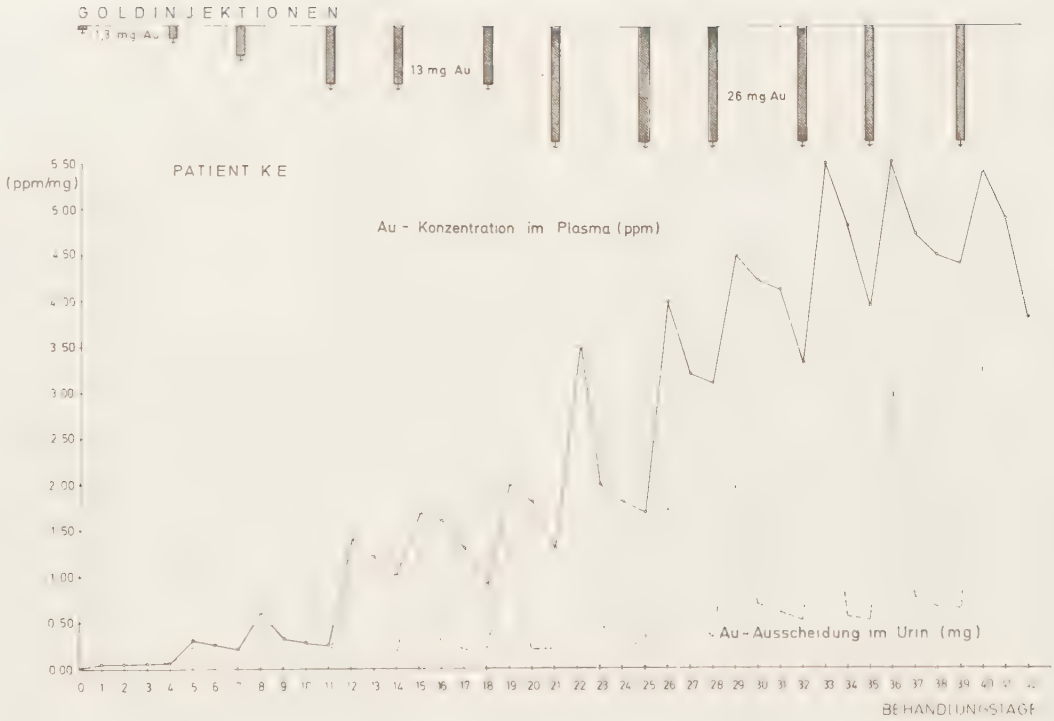


Abbildung 8: Plasmagehalt und Goldausscheidung im Urin bei einem Patienten während der ersten 42 Tage einer nach üblichem Schema durchgeführten Goldbehandlung.

heißt, der Plasmaspiegel zeigt insgesamt einen Anstieg, während bei der Urinausscheidung auch nach fünf bis sechs Wochen Behandlungsdauer die Werte für den Tag nach der Injektion weiterhin eindeutig im Vordergrund stehen, und die übrige Ausscheidung gering bleibt und nur einen schwachen Anstieg mit fortschreitender Behandlungsdauer erkennen läßt.

b) Im Gegensatz zum Plasmaspiegel scheint die Urinausscheidung nach fünf-bis sechswöchiger Behandlung noch keine gleichbleibenden Werte zu erreichen, sondern mit fortschreitender Behandlungsdauer weiter anzusteigen.

3. 3. 4. Pharmakokinetik des Plasmaspiegelaufbaus und der Urinausscheidung unter Zugrundelegung aller zehn ausgewerteten Patienten in der Aufsättigungsphase.

Abbildung 9 zeigt die Plasmagoldkonzentrationen der zehn in Tabelle 1 aufgeführten Patienten, repräsentiert durch verschiedene Symbole.
Es gilt im wesentlichen wieder das Gleiche wie es unter 3.3.3. für die Plasmakonzentration des Patienten K.E., der in dieser Darstellung auch mitenthalten ist, gesagt wurde:

1.) Niedere Spiegel zu Beginn der Therapie (kleine Dosis).

2.) Abhängigkeit der Plasmagoldkonzentration von Dosis und Behandlungsdauer.

3.) Höchste Konzentrationen am Tage nach der Injektion mit anschließendem mehr oder weniger starken Abfall.

4.) Unter dem beschriebenen Behandlungsschema scheinen auch die Werte von zehn Patienten nach fünf-bis sechswöchiger Behandlungsdauer insgesamt gesehen nicht mehr weiter anzusteigen; es kommt wiederum zur Ausbildung eines "Plateaus" zwischen ungefähr 2 und 5 ppm.

Hervorzuheben ist weiterhin die große Streubreite der Werte unter völlig gleicher Behandlung aller Patienten, sowohl was die Unterschiede von Patient zu Patient betrifft, als auch die Unterschiede bei ein und demselben Patient von Tag zu Tag. (Der Konzentrationsabfall von den höchsten Werten am Tage nach der Injektion gestaltet sich durchaus nicht jedesmal gleichförmig. Betrachtet man etwa Patient H.E. vom 22. bis 25. Behandlungstag, so resultiert anfangs ein fast linearer Abfall mit leichtem Knick nach unten zum letzten (25.) Tag hin, während der Kurvenverlauf vom 26. zum 28. Tage hin eine umgekehrte Form aufweist - siehe hierzu vor allem auch Abb.9, Plasmakonzentration). Unter diesem Aspekt müssen alle hier aufgezeigten Ergebnisse gesehen werden.

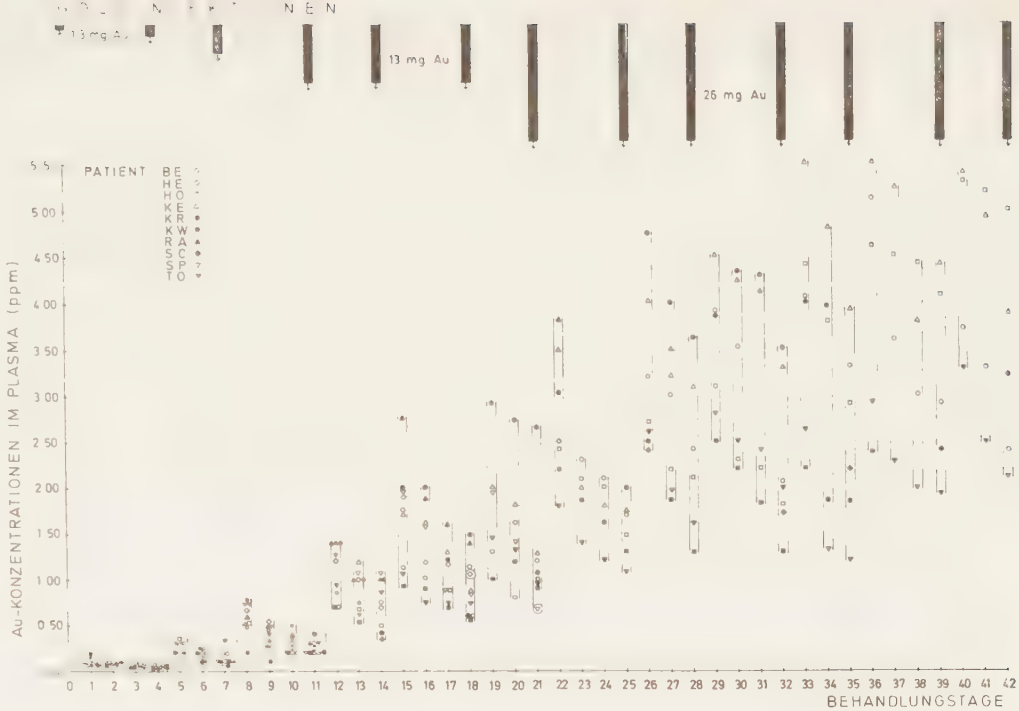


Abbildung 9: Goldgehalt im Plasma bei zehn Patienten während der ersten Wochen einer Goldtherapie. Bei den Patienten B.E. und S.P. mußte am 18. bzw. 21. Tage wegen dem Auftreten allergischer Erscheinungen die Goldbehandlung abgebrochen werden.

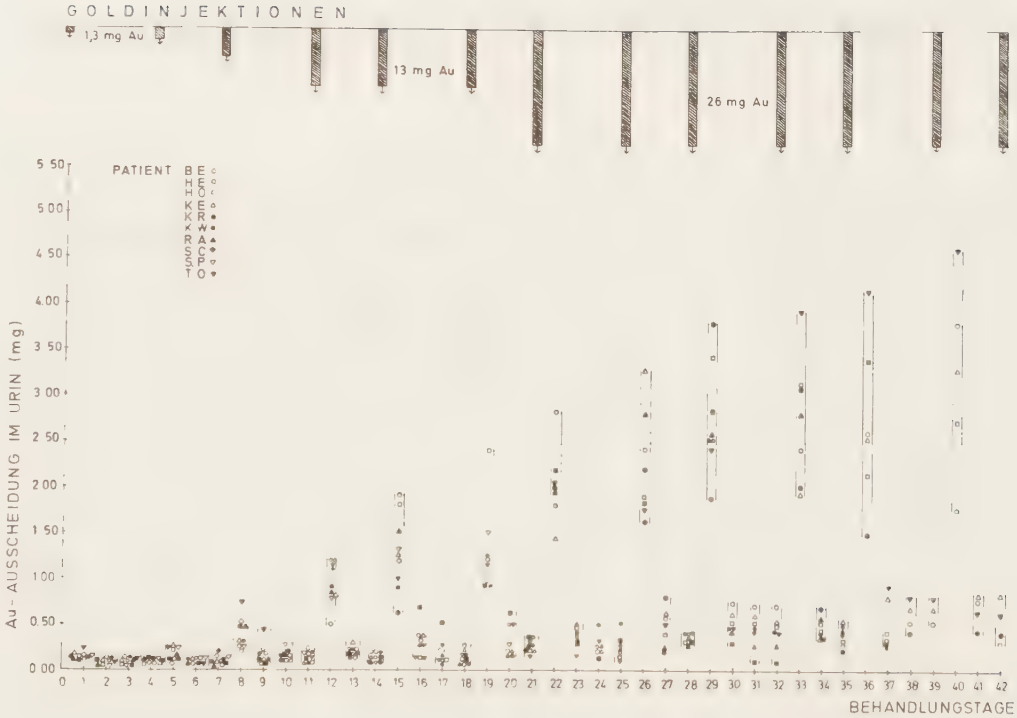


Abbildung 10: Urinausscheidung bei zehn Patienten während der ersten Wochen einer Goldtherapie.

Woche	Golddosis (mg)	Pat. B.E.	H.E.	H.O.	K.E.	K.R.	K.W.	R.A.	S.C.	S.P.	T.O.
1.Wo	3,9	0,69mg 17,69%	0,64mg 16,41%	0,69mg 17,69%	0,81mg 20,76%	0,71mg 18,20%	0,64mg 16,41%	0,63mg 16,15%		0,80mg 20,51%	0,80mg 20,51%
2.Wo	19,5 Su 23,4	1,75mg 8,97% 2,44mg 10,42%	2,21mg 11,33% 2,85mg 12,17%	1,53mg 7,84% 2,22mg 9,48%	2,07mg 10,61% 2,88mg 12,30%	2,17mg 11,13% 2,88mg 12,30%	1,93mg 9,90% 2,57mg 10,98%	1,83mg 9,70% 2,51mg 10,72%		2,82mg 14,47% 3,62mg 15,47%	2,81mg 14,13% 3,61mg 15,42%
3.Wo	26,0 Su 49,4		3,74mg 14,38% 6,59mg 13,34%	3,53mg 13,58% 5,73mg 11,63%	3,79mg 14,50% 6,67mg 13,50%	2,66mg 10,23% 5,54mg 11,21%	4,16mg 16,00% 6,73mg 13,62%	3,09mg 11,89% 5,60mg 11,33%	keine tägliche Sammlung	3,89mg 14,97% 7,51mg 15,20%	3,24mg 12,46% 6,85mg 13,86%
4.Wo	31,0 Su 101,4	abgesetzt wegen Toxizität	6,58mg 12,65% 13,17mg 12,83%	5,22mg 10,03% 10,97mg 10,81%	5,31mg 10,21% 11,98mg 11,81%	6,04mg 11,61% 11,58mg 11,42%	5,84mg 11,23% 12,57mg 12,39%	6,07mg 11,68% 11,67mg 11,50%		abgesetzt wegen Toxizität	5,44mg 10,46% 12,29mg 12,12%
5.Wo	32,0 Su 153,4		7,70mg 14,81% 20,87mg 13,60%	8,68mg 16,69% 19,63mg 12,80%	7,34mg 14,11% 19,32mg 12,59%	7,07mg 13,66% 18,65mg 12,15%	6,85mg 13,17% 19,42mg 12,65%	7,17mg 13,79% 18,84mg 12,28%			8,09mg 15,57% 20,38mg 13,28%

Tabelle 7: Goldausscheidung der 10 Patienten in der Aufsättigungsphase, verfolgt über fünf Wochen. Absolute Mengen und relative prozentuale Ausscheidung.

Abbildung 10 zeigt die quantitativen Verhältnisse der Goldausscheidung im Urin. Es gilt wiederum das bereits unter 3.3.3. Gesagte. Neben der - bereits für die Plasmakonzentrationen erwähnten - großen Streubreite der Werte untereinander und von Patient zu Patient, fällt vor allem wieder die alle anderen Goldausscheidungen im Durchschnitt um das fünf- bis sechsfache überragende Ausscheidung am Tage nach der jweiligen Injektion auf. Eine Plateaubildung nach 42 Tagen ist wiederum nicht sicher zu erkennen.

Die wöchentlichen Ausscheidungsverhältnisse aller zehn Patienten gestalteten sich wie im Folgenden aufgezeigt (Tabelle 7).

Es werden die jeweiligen wöchentlichen absoluten Mengen und die relative prozentuale Mengenangabe davon sowie die bis zur jeweiligen Woche insgesamt ausgeschiedene Menge und deren prozentualer Anteil angegeben. Die Tabelle zeigt, daß von der jeweils applizierten Goldmenge zwischen 8,97 % (Patient B.E. 2. Woche) und 20,70 % (Patient K.E. 1. Woche) ausgeschieden werden. In den ersten Wochen und was die Ausscheidung der jeweils applizierten Menge betrifft, treten also größere Schwankungen auf. Betrachtet man jedoch die letzte Zeile der Tabelle, so werden zwischen 12,15 % und 13,60 % der bis dahin injizierten Gesamtgoldmenge von 153,4 mg ausgeschieden. Die Schwankungsbreite nimmt also mit zunehmender Behandlungsdauer und ansteigenden Dosen ab.

Wie bereits erwähnt, konnten neun Patienten stationär aufgesättigt werden, ein Patient (S.C.) ambulant; seine Werte tauchen jeweils am Tage vor jeder Injektion auf. Sollten die pro Tag angezeigten Werte nicht mit der Anzahl der angegebenen Patienten übereinstimmen, so ist dies aus Tabelle 1, Spalte n) ersichtlich, oder es kam in einigen (wenigen) Fällen beim Sammeln oder Messen zum Verlust der Probe.

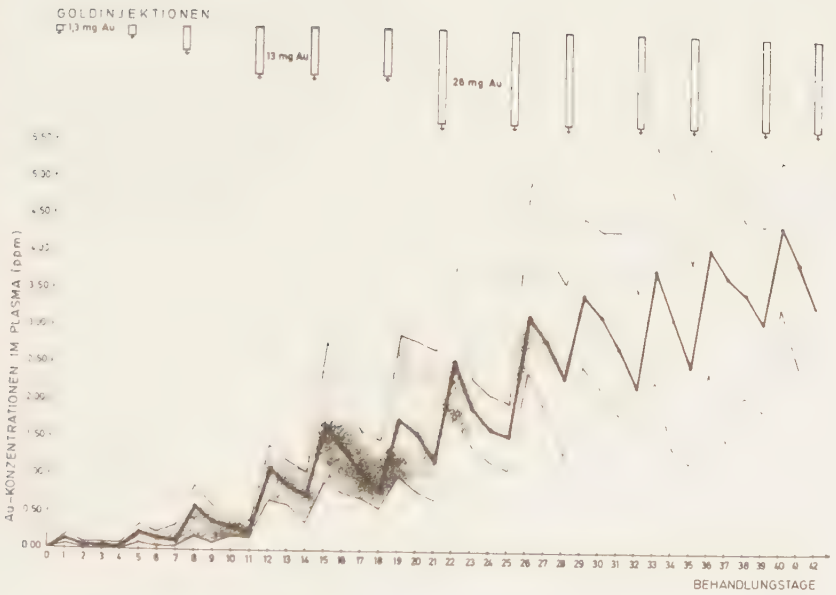


Tabelle 11: Arithmetische Mittelwerte der Plasmakonzentrationen und maximale und minimale Werte an den einzelnen Tagen während der ersten 42 Tage einer Goldtherapie bei den in Abbildung 9 aufgeführten Patienten.

Um das bisher für die Plasmagoldkonzentration Gesagte auch graphisch noch einmal zu verdeutlichen, wurde Abbildung 11 hergestellt:

Die mittlere Linie stellt die errechneten Mittelwerte der Plasmakonzentration aller zehn Patienten dar. Die obere Linie die täglichen Maximal-, die untere die Minimalwerte dar. Somit liegen die Mittelwerte nach 42 Tagen Behandlungsdauer zwischen 3,5 und 4,5 ppm.

3. 3. 4. 1. Vergleich von Plasma- und Urinwerten bei Patienten mit unterschiedlichen klinischen Reaktionen.

Wie Tabelle 1 zeigt, können die zehn Patienten wie folgt eingeteilt werden:

6 Patienten = Gebessert, nicht allergisch-toxisch

2 Patienten = Nicht gebessert, allergisch-toxisch

1 Patient = Gebessert, allergisch-toxisch

1 Patient = Nicht gebessert, nicht allergisch-toxisch

Hieraus wurden vier Gruppen gebildet und jeweils zwei miteinander verglichen:
Wie Abbildung 12 und Abbildung 13 zeigen, werden zunächst die Gruppen:

Gebessert - Nicht gebessert

in Bezug auf Plasmakonzentration (Abb. 12) und Urinausscheidung (Abb. 13) verglichen. Wie Tabelle 1 zeigt, fallen in die Gruppe "Nicht gebessert" (B 4) die Patienten B.E., S.P. und T.O.
Die Gruppe "Gebessert" wird von allen übrigen sieben Patienten gebildet, bei denen eine objektivierbare Besserung feststellbar war (von B 1 bis B 3, s.Tab. 1).

Ergebnisse:

a) In annähernd zwei Drittel der ersten 21 Behandlungstage unterscheiden sich die Werte beider Gruppen kaum oder um weniger als 0,1 ppm (für Plasma) und 0,1 mg (für die Urinausscheidung).

b) Wo die Werte um mehr als den oben beschriebenen Unterschied differieren, zeigen sie eine breite Streuung, so daß daraus keine Ergebnisse abgeleitet werden können.

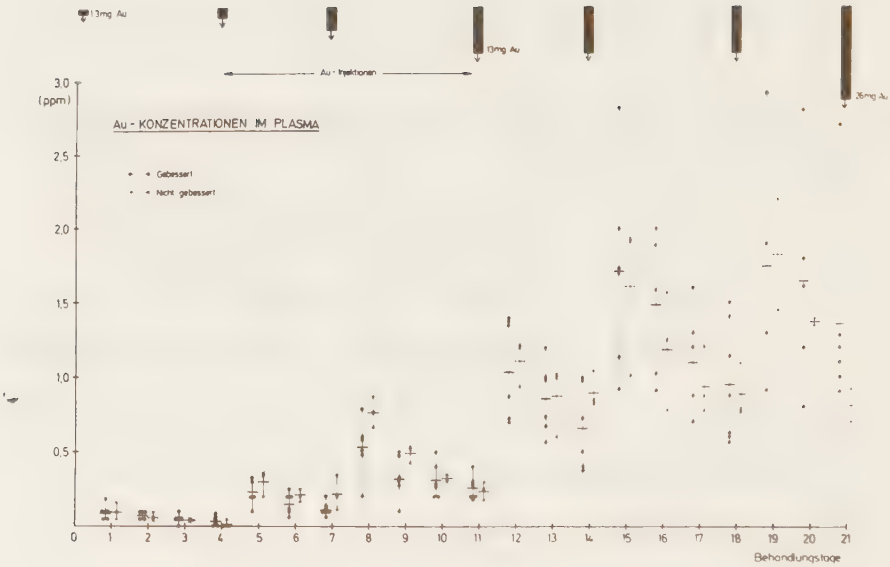


Abbildung 12: Plasmagoldgehalt während der ersten 21 Tage der Goldtherapie bei zehn Patienten, aufgeteilt in gebesserte Patienten (●——●) (sieben Patienten) und nicht gebesserte Patienten (✱——✱) (drei Patienten).

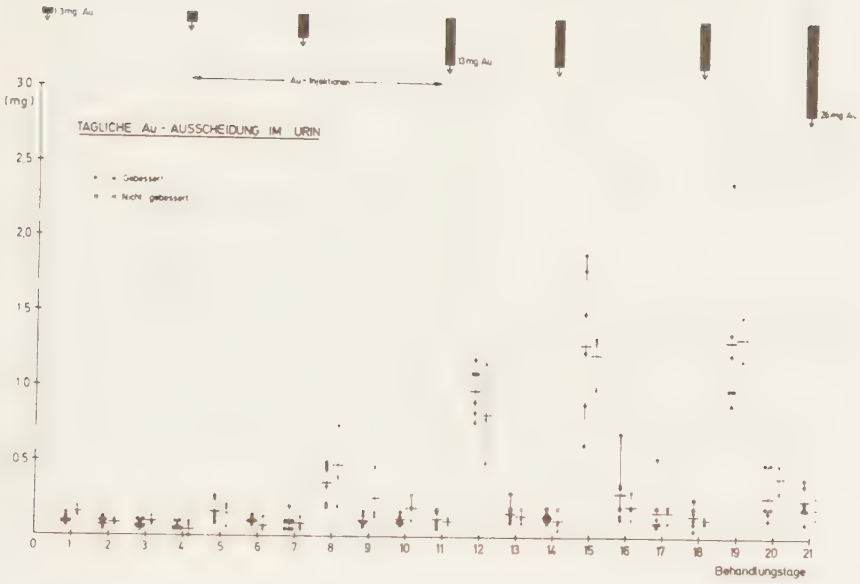


Abbildung 13: Tägliche Goldausscheidung im Urin während der ersten 21 Tage einer Goldtherapie bei zehn Patienten, aufgeteilt in gebesserte Patienten (•———•) (sieben Patienten) und nicht gebesserte Patienten (x———x) (drei Patienten).

c) Somit kann für die ersten 21 Behandlungstage nach unserem Behandlungsschema und unter Berücksichtigung der Anzahl der ausgewerteten Patienten keine Relation:

Therapieerfolg - Plasmagoldkonzentration bzw. Urinausscheidung

hergeleitet werden.

In Abbildung 14 und Abbildung 15 werden die beiden Gruppen:

Nicht allergisch-toxisch - allergisch-toxisch

wieder in Bezug auf Plasmakonzentration und Urinausscheidung von Gold verglichen. In die Gruppe "allergisch-toxisch" fallen, wie Tabelle 1 zeigt, die Patienten: B.E., H.O. und S.P., bei welchen sich unter der Goldtherapie die beschriebenen Nebenwirkungen entwickelten, die mit größter Wahrscheinlichkeit auf das Gold zurückgeführt werden mußten. In der Gruppe "nicht allergisch - toxisch" befinden sich die übrigen sieben Patienten (Tab. 1).

Ergebnisse:

Es gilt das Gleiche wie für die Gegenüberstellung: "gebessert - nicht gebessert". Dies war eigentlich zu erwarten, da zwei Patienten (B.E. und S.P.) in den beiden Gruppen "allergisch-toxisch" und "nicht gebessert" jeweils (von den insgesamt drei Patienten) vertreten waren. Die Zusammenstellung wurde dennoch durchgeführt, da zumindest die Möglichkeit bestand, daß die (errechneten) Mittelwerte - wie von anderen Autoren beschrieben - eine Tendenz, bzw. Relation zeigen würden. Dies ist jedoch, wie die beiden Abbildungen 14 und 15 zeigen, nicht der Fall. Es kann somit gesagt werden, daß für die ersten 21 Behandlungstage nach unserem Behandlungsschema und unter Berucksichtigung der Patientenzahl keine Relation zwischen:

allergisch-toxischen Nebenwirkungen/ keine Nebenwirkungen

- Plasmagoldkonzentration/ Goldausscheidung im Urin

besteht.

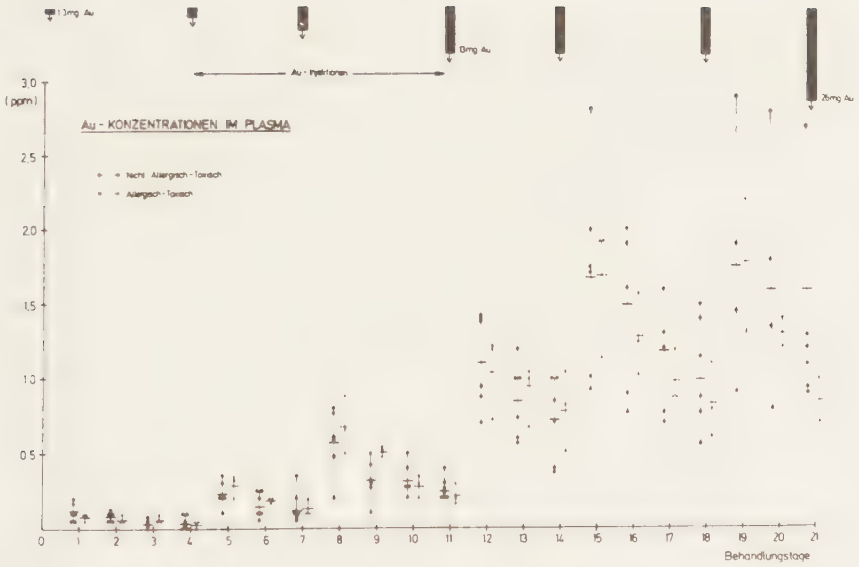


Abbildung 14: Plasmagoldgehalt während der ersten 21 Tage der Goldtherapie bei zehn Patienten, aufgeteilt in Patienten ohne allergisch-toxische Reaktionen (•———•) und Patienten mit allergisch-toxischen Reaktionen (X———X).

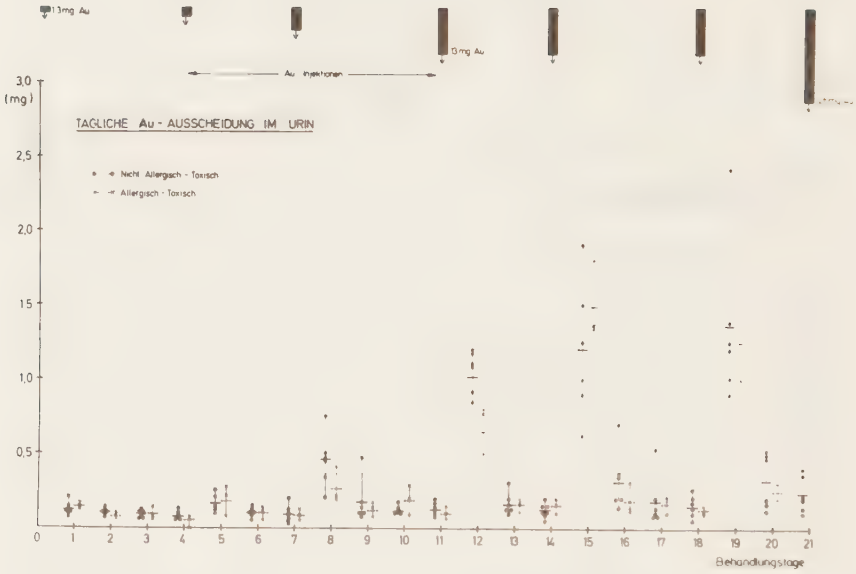


Abbildung 15: Tägliche Goldausscheidung im Urin während der ersten 21 Tage einer Goldtherapie bei zehn Patienten aufgeteilt in Patienten ohne allergisch -toxische Reaktionen (•———•) und Patienten mit allergisch-toxischen Reaktionen (X———X).

3. 4. Die Erhaltungsphase

3. 4. 1. Das Behandlungsschema

Im Prinzip trifft das unter 3.3.1. Dargelegte zu:
Alle Patienten waren in unterschiedlichem Abstand zu Beginn dieser Untersuchungen, wie beschrieben, aufgesättigt worden oder wurden noch im Endstadium dieser Aufsättigung erfaßt und kamen dann in die eigentliche Erhaltungsphase.
In allen Fällen wurde Auro-Polypeptid[1] mit einem 13 %igem Feingoldgehalt angewandt. Die absolute Goldmenge war von Patientengruppe zu Patientengruppe verschieden, ebenso variierte die Injektionsfrequenz. Dies wird in den einzelnen Kapiteln näher dargelegt werden. Alle hier aufgeführten Patienten wurden ambulant behandelt.

3. 4. 2. Das Patientengut

Ausgewählt wurden Patienten mit "klassischer" oder "eindeutiger" c.P., nach den Kriterien der "American Rheumatism Assosiation" (ARA) unter Berücksichtigung der Ausschlußkriterien (s. Seite 62).
Insgesamt standen für diese Untersuchungsreihe 33 Patienten zur Verfügung. Zur endgültigen Auswertung konnten jedoch nur 23 herangezogen werden. Maßgeblich für diesen Ausfall waren neben den unter 3.3.2. für die Aufsättigungspatienten angegebenen Gründe, vor allem technische und persönliche Schwierigkeiten (Problem des ambulanten 24-Stundenurinsammelns, Wohnortswechsel, etc.).
Auf die Daten und Angaben dieser nicht ausgewerteten zehn Patienten soll im Folgenden nicht näher eingegangen werden.

---

1) Auro-Detoxin, Wülfing.

Die ausgewerteten Patienten lassen sich unter mehreren Gesichtspunkten zusammenfassen und klassifizieren:

1.) Nach der Injektionsfrequenz (ein-, zwei-, drei- und vierwöchig).

2.) Nach dem klinischen Verhalten (gebessert-nicht gebessert, allergisch-toxisch - nicht allergisch-toxisch).

3.) Nach der injizierten Goldmenge bei gleicher Frequenz (z.B. 0,1 oder 0,2 g Auro-Detoxin wöchentlich).

4.) Nach der gesamten Goldmenge, welche die Patienten bis zum Beginn der vorliegenden Untersuchungen erhalten hatten.

Da sehr viele Patienten über einen längeren Zeitraum (im Durchschnitt 127 Tage) beobachtet wurden, kommen Überschneidungen durchaus vor. Das bedeutet: Je nach klinischem Verhalten wurde die Frequenz oder die Dosis individuell geändert, so daß ein Patient erfaßt wurde als er z.B. einmal wöchentlich eine Injektion von 26 mg Feingold = 0,2 g Auro-Detoxin bekam. Bei anhaltender Remission wurde die Frequenz dann auf einen zwei-, drei-, oder vierwöchentlichen Rhythmus umgestellt. Die Werte des Patienten erscheinen dann in der jeweiligen Gruppe (ein-, zwei-, drei, vierwöchentliche Injektionsinterwalle, s. Seite 104). Ein Patient kann also in der nachfolgenden Auswertung mehrmals erscheinen, wodurch in einzelnen Fällen die größere Gesamtzahl der Meßwerte, bezogen auf die Auswertungsgruppen zu erklären ist.
Die Daten und klinischen Angaben erscheinen aus Gründen der Übersicht in den jeweiligen Kapiteln bei den dazugehörigen Abbildungen.

3. 4. 3. Ergebnisse von Patienten mit wöchentlichen Injektionen.

3. 4. 3. 1. Beziehung zwischen klinischen Reaktionen und Goldgehalt im Plasma bzw. Goldausscheidung im Urin.

Tabelle 8 gibt eine Übersicht der Patienten mit dem Injektionsrhythmus einmal oder zweimal 26 mg Au bzw. einmal 13 mg Au pro Woche. Alle Angaben lassen sich durch die von Seite 61 bis Seite 72 aufgeführten Tabellen und Erläuterungen erklären.

Die in Spalte "m" angegebene Zahl der Messungen bezieht sich auf die Gesamtzahl, d. h. es sind auch die oben erwähnten Messungen für den zwei- bis vierwöchigen Abstand enthalten, wenn ein Patient auf diese Frequenz umgestellt worden ist. (P: Plasma-, U: Urinmessungen). Wie aus der Differenz "Zeitdauer in der Studie" (Spalte "k") und "Anzahl der Messungen" (Spalte "m") hervorgeht, wurden von den Patienten nicht jedesmal Proben gesammelt und ausgewertet. Dies war vor allem der Fall, wenn sie sich länger für unsere Untersuchungen zur Verfügung stellten. Zu diesem Vorgehen sahen wir uns aus folgenden Gründen berechtigt: Wie unter 3.3.4.1. gezeigt, erreicht die Plasmagoldkonzentration (und in gewissem Umfang auch die Urinausscheidung) nach fünf bis sechs Wochen bei gleichbleibender Dosis nach unserem Therapieschema ein Plateau. Da unsere "Erhaltungspatienten" erst nach einer Therapiedauer von mindestens sieben Wochen in diesen Teil der vorliegenden Arbeit hereingenommen wurden, konnte davon ausgegangen werden, daß sie ein solches Plateau erreicht hatten. Dies konnte bei der Auswertung, unter Berücksichtigung der oben beschriebenen großen individuellen Schwankungsbreite der einzelnen Werte, bestätigt gefunden werden: Die Patienten hatten z.B. nach 16-wöchiger Therapiedauer - unter gleicher Dosis und Frequenz - dieselben Werte wie nach acht Wochen (s. Seite 96).

Wöchentliche Injektionen von: 2 x 26 mg Au

a Pat.	b Alter	c Gewicht	d KH-Dauer	e RF	f Diag.	g Stadium b.Au'therapie-beginn	h BKS b. Au'therapie-beginn	i Behand-dauer b.Rem. od.Tox.	j Gesamt-Au-Inj. f.Spal. te h	k Zeit in Studie	l Gold-menge b.Stu-dien Beginn	m Messun-gen	n Besse-rungs-grad	o BKS z. Spalte m
GEBESSERT, NICHT ALLERGISCH - TOXISCH														
A														
J.A.♀	28 J.	70 kg	3 J.	-	E	I/2/A1	14/24	70 Tg.	0,42 g	60Tg.	0,81 g	P:12/ U:10	B 2	10/30
W.E.♀	39 J.	58 kg	16 J.	+++	K	III/2/A2	13/33	56 Tg.	0,30 g	85Tg.	0,54 g	P:9/U :10	B 3	24/25
GEBESSERT, ALLERGISCH- TOXISCH														
B														
S.I.♀	24 J.	60 kg	6 J.	-	E	I/2/A2	38/66	68 Tg.	0,38 g	70Tg.	0,18 g	P:9/U :8	B 2	30/62
NICHT GEBESSERT, ALLERGISCH - TOXISCH														
C														
M.E.♀	36 J.	61 kg	8 J.	-	E	II/2/A2	24/60	96 Tg.	0,62 g	106Tg.	0,16 g	P:11/ U:16	B 4	16/20

Tabelle 8: Klinische Daten von Patienten mit 2 x 26 mg Goldinjektionen pro Woche

Wöchentliche Injektionen von: 1 x 26 mg Au

a Pat.	b Alter	c Gewicht	d KH-Dauer	e RF	f Diag.	g Stadium b.Au'therapie-beginn	h BKS b. Au'therapie-beginn	i Behand-dauer b.Rem. od.Tox.	j Gesamt-Au-Inj. f.Spalte h	k Zeit in Studie	l Gold-menge b.Stu-dien Beginn	m Messungen	n Besse-rungs-grad	o BKS z. Spalte m
GEBESSERT, NICHT ALLERGISCH - TOXISCH														
A														
B.A.♀	63 J.	57 kg	2 J.	-	K	II/2/A2	50/98	120 Tg.	0,81 g.	140Tg.	0,81 g	P:12/U:13	B 2	30/65
F.I.♀	22 J.	73 kg	2 J.	-	E	I/2/A3	67/102	175 Tg.	1,19 g	224Tg.	1,19 g	P: 9/U:12	B 1	14/56
F.N.♀	56 J.	60 kg	13 J.	-	E	III/3/A3	93/153	85 Tg.	0,52 g	30Tg.	0,71 g	P: 4/U: 7	B 2	35/50
H.O.♂	56 J.	70 kg	23 J.	+++	K	III/3/A3	27/ 52	64 Tg.	0,39 g	20Tg.	0,39 g	P: 4/U: 0	B 3	14/57
H.U.♂	61 J.	59 kg	2 J.	-	E	II/2/A3	60/118	50 Tg.	0,28 g	180Tg.	1,60 g	P:14/U:17	B 1	16/58
K.R.♀	42 J.	65 kg	2 J.	-	E	I/1/A1	18/44	154 Tg.	1,03 g	210Tg.	1,03 g	P:13/U:16	B 2	7/20
P.I.♀	43 J.	60 kg	4 J.	+ +	E	I/2/A2	27/50	110 Tg.	0,71 g	240Tg.	0,71 g	P:10/U:19	B 1	6/20
P.O.♀	32 J.	61 kg	7 J.	+	K	II/2/A2	19/48	50 Tg.	0,28 g	190Tg.	0,54 g	P:15/U:13	B 2	15/35
S.C.♀	66 J.	69 kg	1 J.	+ +	E	I/2/A2	50/80	56 Tg.	0,30 g	140Tg.	0,30 g	P: 9/U:11	B 1	6/14
NICHT GEBESSERT, NICHT ALLERGISCH - TOXISCH														
D														
K.A.♀	68 J.	62 kg	2 J.	+	K	II/2/A3	50/83			56Tg.	1,80 g	P: 6/U: 6	B 4	17/38
NICHT GEBESSERT, ALLERGISCH - TOXISCH														
C														
K.I.♀	63 J.	58 kg	1 J.	+	K	II/1/A2	30/61	50 Tg.	0,28 g	120Tg.	0,40 g	P:19/U:20	B 4	33/78
Wöchentliche Injektionen von: 1 x 13 mg Au														
GEBESSERT, NICHT ALLERGISCH - TOXISCH														
A														
Z.I.♀	32 J.	57 kg	4 J.	-	E	I/1/A1	24/57	150 Tg.	0,98 g	170Tg.	1,54 g	P:15/U:14	B 1	18/44

Tabelle 9: Klinische Daten von Patienten mit einmaliger Goldinjektion pro Woche

Wie Abbildung 16 (Plasma) und Abbildung 17 (Urin) zeigen, lassen sich die dort angeführten Patienten in insgesamt sechs Gruppen einteilen:

I = wöchentliche Injektionen von 2 x 26 mg Au:

A: gebessert - nicht allergisch-toxisch
B: gebessert - allergisch-toxisch
C: nicht-gebessert - allergisch-toxisch

II = wöchentliche Injektionen von 1 x 26 mg Au:

A: gebessert - nicht allergisch-toxisch
D: nicht-gebessert - nicht allergisch toxisch
C. nicht-gebessert - allergisch-toxisch

III = wöchentliche Injektionen von 1 x 13 mg Au:

A: gebessert - nicht allergisch-toxisch

Ergebnisse, Plasma (Abb. 16):

a) Der Plasmaspiegel zeigt eine deutliche Beziehung zur Frequenz bzw. zur gegebenen Dosis.

Mittlere Konzentration bei 2 x 26 mg Au: 3,47 ppm (in Abb."I"
Mittlere Konzentration bei 1 + 26 mg Au: 1,61 ppm (in Abb."II"
Mittlere Konzentration bei 1 x 13 mg Au: 1,27 ppm (in Abb."III"

Bei Dosishalbierung verhält sich der Abfall der mittleren Plasmagoldkonzentration, wie auch noch später deutlicher gezeigt werden wird (s. Seite 105) gemäß einer Kinetik erster Ordnung.

b) Wird die Injektionsfrequenz beibehalten, die Dosis jedoch halbiert, resultiert ebenfalls eine Konzentrationserniedrigung; in unserem Falle von: 1,61 ppm (Gruppe "II" in Abb. 16) auf: 1,27 ppm (Gruppe "III" in Abb. 16).

c) In beiden Gruppen ("I" und "II") kann keine Beziehung zwischen klinischem Verhalten einerseits und Plasmagoldkonzentration andererseits gesehen werden.
Das klinische Verhalten ist von der Plasmaspiegelhöhe unabhängig: z.B. Remission bei 3,47 ppm ("I,A") und bei 1,27 ppm ("III,A"), keine Besserung bei Auftreten von allergisch-toxischen Reaktionen bei 3,61 ppm ("I,C") und bei 1,53 ppm ("II,C") - (s. auch Tab. Seite 93).

Abbildung 16: Plasmagoldkonzentrationen in verschiedenen Dosisgruppen (I - III) bei gleichzeitiger Aufteilung der Patienten nach ihrem klinischen Verhalten während der Therapie.

Ein ähnliches Bild bietet sich, betrachtet man die Urinausscheidung des Goldes (Abb. 17).

Ergebnisse, Urinausscheidung:

a) Deutliche Abhängigkeit der Goldurinausscheidung von Frequenz und Dosis. Ausscheidungsrückgang wieder gemäß einer Kinetik erster Ordnung.

b) Wird nur die Dosis halbiert (von "II" nach "III" in Abb.17) resultiert daraus ein schwächerer Abfall der Goldurinausscheidung.

c) Wiederum keine deutliche Abhängigkeit des klinischen Verhaltens von der Urinausscheidung des Goldes. - Die unter "II,D" aufgezeigte Patienten- K.A. - (gebessert, allergisch -toxische Nebenwirkungen) liegt im oberen Drittel der Gruppe "gebessert, nicht allergisch-toxisch".

Abbildung 17: Goldausscheidung im Urin in den Dosisgruppen I - III bei Aufteilung der Patienten nach klinischem Verhalten während der Therapie (s. Abb.).

3. 4. 3. 2. Goldgesamtdosis - Goldbehalt in Plasma bzw. Goldausscheidung im Urin

Abbildung 18 und Abbildung 19 geben die Beziehungen von insgesamt injizierter Goldmenge seit Therapiebeginn und dem jeweiligen mittleren Plasmaspiegel, bwz. der mittleren Urinausscheidung des Goldes wieder. Alle hier aufgeführten Patienten erhielten einmal wöchentlich eine Dosis von 26 mg Au.

Wie bereits in 3.3.3.1. gezeigt, unterliegen die erhaltenen Werte auch hier wieder großen Schwankungen.

Ergebnisse: a) Plasmagoldgehalt (Abb.18, Seite 100)

Es fällt eine Streuung aller Werte um den "Mittleren (errechneten) Spiegel" von 1,56 ppm (durchgezogen horizontale Linie in Abb.18) auf. In unserem Fall konnte somit keine Relation:

Injizierte Gesamtgoldmenge - Plasmagoldspiegel

beobachtet werden, zumal die beiden Patienten mit den höchsten Plasma-Goldkonzentrationen (Pat. B.A. und P.I.) - von der applizierten Gesamtgoldmenge her gesehen - genau in der Mitte liegen und wiederum die schon öfter erwähnte Tatsache der großen Streubreite aller Werte berücksichtigt werden muß.

b) Goldausscheidung im Urin (Abb.19, Seite 101)

Betrachtet man die Werte der beiden ersten Patienten (K.A., mit 1,8 g Au Gesamtinjektionsmenge und H.U. mit 1,6 g Au Gesamtmenge) verglichen mit den übrigen dort aufgeführten Patienten, so scheint sich eine Relation zu ergeben. Da sich aber auch hier Überschneidungen - z.B. mit der Patientin S.C., welche die niedrigste erhaltene Gesamtdosis (0,3 g) aufwies - ergeben und unter Berücksichtigung der oben erwähnten Schwankungs-

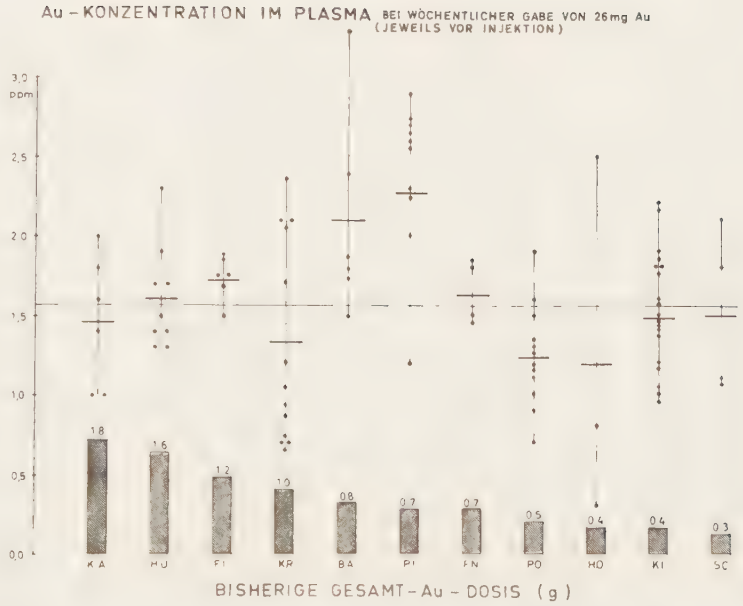


Abbildung 18: Plasmagoldkonzentration bei elf Patienten während einer Behandlung mit 26 mg Gold pro Woche.
Für jeden Patienten ist die gesamte bis zu Beginn der Studie verabreichte Golddosis aufgezeichnet.

Abbildung 19: Goldausscheidung im Urin bei elf Patienten während einer Behandlung von 26 mg Gold pro Woche.
Für jeden Patienten ist die gesamte bis zu Beginn der Studie verabreichte Golddosis aufgezeichnet.

breiten, scheint diese Beziehung zumindest fraglich, zumal sich die übrigen Werte (von 1,2 bis zu den erwähnten 0,3 g Au-Gesamtmenge) keinerlei Relation: hohe Gesamtdosis = hohe Uringoldausscheidung erkennen läßt. Die Frage dieser Abhängigkeit soll deswegen zunächst offen bleiben.

Patient H.O. fehlt bei der Zusammenstellung der Goldurinausscheidung in Abbildung 19, da bei ihm ein ambulantes 24-Stundenurinsammeln aus beruflichen Gründen nicht möglich war.

3. 4. 4. Beziehung zwischen Goldkonzentration im Plasma bzw. Goldausscheidung im Urin und Golddosis (fünf Patientengruppen).

Wie die Abbildungen 20 und 21 zeigen, besteht zwischen den Mittelwerten der Goldkonzentrationen im Plasma bzw. den Mittelwerten der im Urin ausgeschiedenen Goldmengen und der jeweiligen Golddosis ein deutlicher Zusammenhang, der eine Pharmakokinetik erster Ordnung vermuten läßt (KURZ, 1974).

Die Daten und klinischen Angaben der Patienten mit zweiwöchentlichen Injektionen und größeren Injektionsabständen erscheinen in Tabelle 10.

2 wöchentliche Injektionen von: 1 x 26 mg Au

a Pat.	b Alter	c Gewicht	d KH-Dauer	e RF	f Diag.	g Stadium b.Au'therapie-beginn	h BKS b. Au'therapie-beginn	i Behand-dauer b.Rem. od.Tox.	j Gesamt-Au-Inj. f.Spal. te h	k Zeit in Studie	l Gold-menge b.Stu-dien Beginn	m Messungen	n Besse-rungs-grad	o BKS z. Spalte m
GEBESSERT, NICHT ALLERGISCH-TOXISCH														
B.I.♀	44 J.	67 kg	2 J.	-	E	I/1/A2	40/70	56 Tg.	0,30 g	60Tg.	0,93 g	P: 3/U: 3	B 1	7/19
G.A.♀	33 J.	62 kg	3 J.	-	E	I/1/A2	48/80	50 Tg.	0,28 g	144Tg.	0,81 g	P: 7/U: 3	B 1	15/33
P.E.♂	67 J.	67 kg	2 J.	+	K	II/2/A2	12/27	140 Tg.	0,93 g	190Tg.	1,91 g	P:11/U:10	B 1	9/13
2 wöchentliche Injektionen von:1 x 13 mg Au														
GEBESSERT, NICHT ALLERGISCH- TOXISCH														
P.T.♀	71 J.	61 kg	3 J.	+	K	III/2/A2	22/53	112 Tg.	0,72 g	130Tg.	0,84 g	P: 6/U: 3	B 1	11/25
3 wöchentliche Injektionen von:1 x 26 mg Au														
GEBESSERT, NICHT ALLERGISCH-TOXISCH														
M.O.♀	30 J.	58 kg	7 J.	+	E	I/1/A1	4/12	74 Tg.	0,45 g	150Tg.	2,97 g	P: 6/U: 5	B 2	10/25
4 wöchentliche Injektionen von:1 x 26 mg Au														
GEBESSERT, NICHT ALLERGISCH-TOXISCH														
K.S.♀	49 J.	66 kg	10 J.	+	K	II/2/A2	13/35	84 Tg.	0,52 g	112Tg.	1,05 g	P: 4/U: 3	B 1	15/35
L.I.♂	18 J.	55 kg	3 J.	-	E	I/1/A2	16/40	150 Tg.	0,98 g	100Tg.	0,75 g	P:10/U: 6	B 1	6/17

Tabelle 10: Alle Patienten mit einem größeren als dem wöchentlichen Injektionsabstand

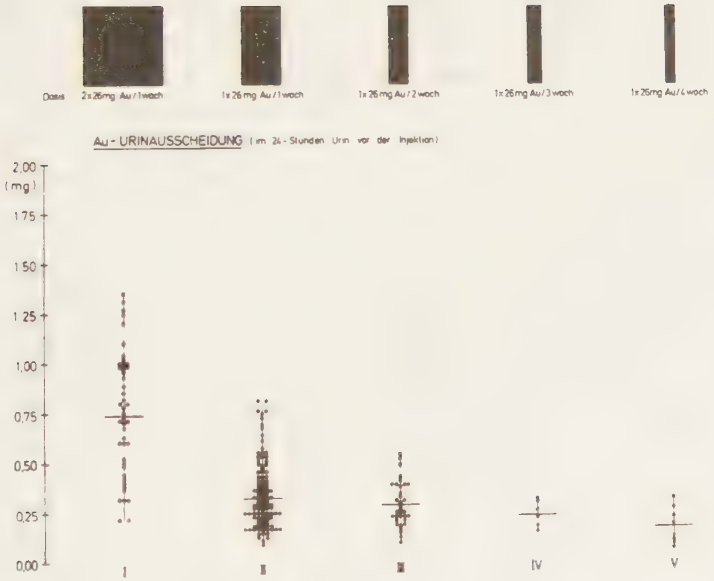


Abbildung 20: Goldausscheidung im Urin in der 24-Stundenperiode vor der nächsten Injektion bei 23 Patienten in einer protrahierten Goldbehandlung. Entsprechend dem Dosierungsschema erfolgte eine Unterteilung der Patienten in fünf Gruppen.

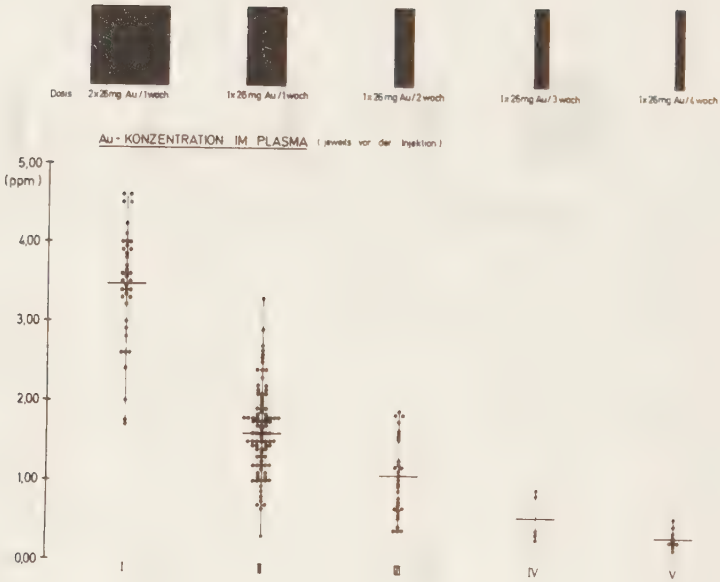


Abbildung 21: Plasmagoldkonzentration, gemessen jeweils vor der nächstfolgenden Injektion bei 23 Patienten in einer protrahierten Goldbehandlung. Die Patienten sind entsprechend dem Dosierungsschema in fünf Gruppen eingeteilt.

4. DISKUSSION

Die Goldkonzentrationen im Plasma zeigen bei täglicher Messung bei Behandlungsbeginn einen stufenförmigen Anstieg. Bei dem von uns verwendeten Dosierungsschema werden die zweimal pro Woche injizierten Golddosen bis zur dritten Woche gesteigert, dann folgt eine Gabe von zweimal 26 mg Gold pro Woche. Am Tage nach der Injektion ist im Plasma jeweils der höchste Spiegel erreicht. Von der fünften Woche ab, steigt der Plasmaspiegel an Gold bei gleichbleibender Golddosis nicht mehr weiter an. Dies wird auch durch die Ergebnisse einiger Patienten in der Erhaltungsphase bestätigt. Patienten, welche zum Teil bereits über 13 Wochen wöchentlich 2 x 26 mg Gold erhielten, zeigten im Durchschnitt keinen höheren Plasmaspiegel als die Patienten der Aufsättigungsphase. Dieses Verhalten des Plasmagoldgehaltes entspricht dem Verhalten einer Substanz, die nach ihrer Verteilung im Organismus relativ langsam eliminiert wird. Die Plateaubildung im Plasma kann dadurch erklärt werden, daß von einem bestimmten Zeitpunkt an die Zufuhr des Goldes in das Plasma gleich der Elimination aus dem Plasma ist. Das bedeutet aber nicht, daß zu diesem Zeitpunkt Zufuhr und Elimination des Goldes aus dem Gesamtorganismus gleich ist. Die Ausscheidung des Goldes über die Niere nimmt in dieser Behandlungsphase, bezogen auf die ausgeschiedenen Goldmengen zwischen den einzelnen Injektionen noch weiter zu. Daraus ist zu schließen, daß aus dem Plasma heraus eine langsame Verteilung des Goldes in weitere Verteilungsräume erfolgt. Darauf soll später noch näher eingegangen werden.

Für uns war zunächst wichtig festzustellen, mit welchen Goldkonzentrationen im Plasma während einer Therapie mit Gold zu rechnen ist und ob große Unterschiede im Plasmagoldgehalt zu bestimmten Zeitabschnitten nach Beginn eines festgelegten Behandlungsschemas zwischen einzelnen Individuen vorhanden sind. Neben Einblicken in die Plasmakokinetik wollten wir vor allem

Rückschlüsse aus dem Verhalten des Plasmagoldgehaltes während der Therapie auf das klinische Verhalten gewinnen. Tägliche Messungen des Plasmagoldspiegels während einer Goldtherapie wurden bisher von FREYBERG (1941) mit der sehr aufwendigen Methode der photometrischen Colorimetrie unternommen. Gleichzeitig und unabhängig von den vorliegenden Untersuchungen wurde ebenfalls mit der Atom-Absorptions-Spektralphotometrie der Plasmagoldgehalt während der Goldbehandlung an drei Patienten von MASCARENHAS et al (1972) kontinuierlich bestimmt. Es besteht eine völlige Übereinstimmung der vorliegenden Ergebnisse mit den Ergebnissen der genannten Autoren bezüglich des Aufbaus des Plasmagoldspiegels, des großen Überschneidens zwischen den einzelnen Patienten und der Tatsache der Plateaubildung nach ungefähr fünf Wochen. Wie schon erwähnt, nimmt die Goldausscheidung im Urin nach Erreichen eines sogenannten Plateauwertes von ungefähr 3,5 ppm der Goldkonzentrationen im Plasma zwischen den einzelnen Injektionen noch ständig zu. Von einem Fließgleichgewicht (steady - state) vom Zeitpunkt des Erreichens eines Plateauwertes der Goldkonzentration im Plasma kann nicht ohne weiteres gesprochen werden. Ein Fließgleichgewicht zwischen Zufuhr an Gold in den Organismus und Elimination von Gold aus dem Organismus ist nach Untersuchungen mit dem Ganzkörperzähler, die von SCHATTENKIRCHNER und Mitarbeiter (1974) durchgeführt worden sind, erst nach über 25 Wochen von gleichbleibender Goldapplikation erreicht.

Die Ausscheidung des Goldes im Urin ist in den ersten 24 Stunden nach einer Injektion, wie auch FREYBERG (1941) und MASCARENHAS et al (1972) festgestellt haben, am höchsten.(Jeweils 60 - 80 % der gesamten bis zum nächsten Injektionstermin renal ausgeschiedenen Menge.) Gleichfalls konnten auch wir, wie die genannten Autoren, große individuelle Unterschiede in der täglich, bzw. zwischen den einzelnen Injektionen, ausgeschiedenen Goldmenge im Urin feststellen.

Die therapeutische Wirkung des Goldes muß in gewissem Umfang von einer Konzentration an einem bisher nicht genau bekannten Wirkungsort abhängen (siehe hierzu PERSELLIN und ZIFF (1963 - 1967) und ADAM 1968, S. 30). Wenn bei einem festgelegten Dosisschema nur etwa zwei Drittel der behandelten Patienten zu einer Besserung gelangen, so könnte dies unter Umständen nach SMITH (1958) dadurch bedingt sein, daß ein Teil der Patienten Gold in größerer Menge ausscheiden (Hyperexkretoren), was sich in der nicht direkt meßbaren Gesamtmenge an Gold im Organismus ausdrückt (siehe Seite 14) ebenso wie in der Konzentration des Goldes an einem bestimmten Wirkungsort. Bei einem Gleichgewichtszustand müßten sich so ergebende Unterschiede auch im Plasmagehalt bzw. im Verhalten des Plasmagoldspiegels ausdrücken. Es erhebt sich natürlich die Frage, ob solche Unterschiede in der Plasmagoldkonzentration bzw. Goldausscheidung im Urin praktisch erkennbar sind. Von unserer Seite können diese Ergebnisse nicht bestätigt werden.

Bezüglich der toxischen Wirkung des Goldes ergibt sich ein ähnliches Problem. Ausgenommen sind sicher die allergisch - hyperergischen Nebenwirkungen, welche unabhängig von der Menge des verabreichten Goldes auftreten. Wir versuchten, Antwort auf die gestellten klinischen Fragen zu bekommen, indem wir Goldplasmakonzentration und Goldausscheidung im Urin bei einem Kollektiv stationär überwachten Patienten mit chronischer Polyarthritis bestimmten und dies prospektiv bezüglich der klinischen Wirkung betrachteten. Eine Beziehung dieser Parameter zur klinischen Wirkung war nicht festzustellen. Diese Feststellung wird von den Autoren: FREYBERG 1942, LAWRENCE 1961, ROTHMICH 1967, LORBER 1969, JONES 1971, GERBER 1972, MASCARENHAS 1972, bestätigt. Für dieses klinisch wichtige Ergebnis kann nun als Erklärung gegeben werden, daß Plasmagoldkonzentration bzw. die Urinausscheidung des Goldes ein zu unempfindlicher Indikator für die Goldkonzentration am Wirkungsort des Goldes im Organismus ist. Andererseits ist, wie bereits dargelegt, der Wirkungsmechanismus des Goldes zu wenig bekannt, als daß

über die festzustellende Tatsache mehr dann spekulativ diskutiert werden könnte. Somit können auch die Ergebnisse von KRUSIUS 1970, (siehe Seite 21), jedenfalls was die ersten vier Tage nach einer Injektion betrifft, nicht bestätigt werden. Prognostische Aussagen über den klinischen Verlauf einer Goldtherapie sind also unseres Erachtens zu einem hinreichend, und somit zu forderndem, frühen Zeitpunkt durch Messungen des Goldes in Körperflüssigkeiten nicht möglich.

Ein weiterer Ansatz zur Aufklärung von Beziehungen zwischen Plasmagehalt an Gold und Goldausscheidung im Urin war eine Untersuchung an Patienten in der sogenannten Erhaltungsphase einer Goldtherapie. Hierbei handelte es sich um ein Kollektiv von ambulant behandelten Patienten mit chronischer Polyarthritis. Im Gegensatz zu den prospektiven Untersuchungen des Kollektives von Patienten zu Beginn der Behandlung mit Gold war bei dieser Untersuchung die Golddosis individuell verschieden, so daß sich einzelne "Dosisgruppen" ergaben; jedoch war bei allen Patienten zu Beginn der Studie bekannt, wie sie auf die Goldtherapie reagiert hatten: Bei den Patienten, die eine Besserung erfahren hatten, wurde die geringste Dosis appliziert, bei der sich die Besserung hielt. Die nicht gebesserten Patienten, die als Vergleichsgruppe in die Studie aufgenommen wurden, wurden wie vor Beginn der Studie weiterbehandelt.
Auch hier war in keinem Fall ein Unterschied zwischen Goldplasmagehalt bzw. Uringoldausscheidung und klinischem Verhalten in den einzelnen Gruppen zu verifizieren. Eine Tatsache ist hierbei bemerkenswert: Eine eingetretene Remission bei einer Goldtherapie hält sich während eines Zeitraumes von Wochen bis Monaten auch ohne Applikation von Gold. Nur bei einem Teil der Fälle wird festgestellt, daß eine erste Besserung nach einer Verschlechterung durch eine Erhöhung der Golddosis im Rahmen einer protrahierten Goldbehandlung eintritt. Bei einem Teil der Fälle wird sicher eine Erhaltungsdosis eingestellt, die diesem Begriff entspricht. Insofern, und unter Berücksichtigung der sogenannten Spontanremissionen sind die beschriebenen Er-

gebnisse eventuell durch Fehler behaftet, die durch die relativ große Anzahl von Patienten nicht sicher ausgeglichen werden können.

Es ist zu fragen, ob eine Untersuchung sinnvoll wäre, bei der die Golddosierung so gehandhabt werden würde, daß verschiedene Plasmaspiegel (z.B. 2 ppm, 3 ppm usw.) nach Erreichen der Plateauphase im Plasma möglichst konstant gehalten werden könnten. LORBER et al (1969) stellten durch Plasmagoldgehaltmessungen bei einem Kollektiv einen Goldgehalt von 3 - 4 ppm ein und verglichen dieses Kollektiv mit einem, dessen Plasmagoldspiegel durchschnittlich 2,7 ppm aufwiesen. Das Ergebnis war die Feststellung einer größeren Zahl von toxischen Nebenwirkungen bei der Gruppe mit den höheren (eingestellten) Plasmaspiegeln. Die Besserungsrate war in beiden Gruppen annähernd gleich. Bei einer Untersuchung mit mehreren Gruppen könnte gegebenfalls der Plasmagehalt gefunden werden, bei dem ein optimaler Besserungsgrad mit den geringsten toxischen Wirkungen auftritt. Dieser Plasmagoldgehalt könnte dann durch Messungen und individuelle Einstellung für eine Therapie maßgebend sein.
Nach unseren Untersuchungen, die keine Beziehungen zwischen Plasmagoldgehalt und klinischer Wirkung bei einem festgelegten Schema der Dosierung ergaben und die eine große Streuung aller gemessener Werte nicht nur bei allen Patienten untereinander, sondern auch bei jedem einzelnen Patienten unter gleichbleibenden Bedingungen ergaben, erscheint eine Einstellung (monitoring) im Sinne von LORBER et al, eines durch klinische Untersuchungen gefundenen optimalen Plasmawertes schwierig und aufwendig zu sein.
Therapeutisch kann daher aus dem bisher Dargestellten die praktische Konsequenz gezogen werden, welche in dem tatsächlichen "kurmäßigen" Anwenden von Goldpräparaten in der Therapie der chronischen Polyarthritis besteht: Hat der Patient nach der beschriebenen kurmäßigen Aufsättigung eine eindeutige und anhaltende Remission erreicht, könnte das Mittel abgesetzt werden und

der Patient, vor allem unter intensiver begleitender physikalischer Therapie, nur noch unter Beobachtung gestellt werden. Tritt ein eindeutiges Wiederaufleben der entzündlichen Prozesse ein, würde der Patient einer zweiten Goldkur unterzogen werden müssen. Die aufgezeigten diagnostischen Möglichkeiten wären bei konsequenter Anwendung in der therapiefreien Beobachtungsphase sicher in der Lage, den Patienten bei einem zweiten Schub und bei rechtzeitigem Erkennen und raschem Einsetzen aller therapeutischen Maßnahmen vor bleibenden Schäden zu bewahren.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Unter Auswertung der Literatur wird über die geschichtliche Entwicklung der Goldtherapie, über die bisher vorliegenden Ergebnisse der Pharmakologie und hier speziell der Pharmakokinetik und über die Wirkungsweise des Goldes berichtet.

Die eigenen Untersuchungen gliedern sich in drei Hauptteile. Zuerst werden die Methode der Atom-Absorptions-Spektrometrie beschrieben, mit anderen Methoden kritisch verglichen und Anregungen zur weiteren Standardisierung gegeben. Im Teil "Aufsättigungsphase" werden die pharmakokinetischen und klinischen Ergebnisse von zehn Patienten, mit kontinuierlichen Messungen in Plasma und Urin dargelegt. Im dritten Teil - "Erhaltungsphase" - werden die Ergebnisse von 23 Patienten unter ähnlichen Gesichtspunkten dargestellt.

Insgesamt wurden rund 1400 Messungen durchgeführt und hieraus und aus den klinischen Daten folgende pharmakokinetischen und klinische Ergebnisse gewonnen:

1.) Die Plasmagoldkonzentration steigt unter unserem Behandlungsschema stufenförmig an und erreicht nach fünf bis sechs Wochen ein Plateau um 3,5 ppm. Die höchsten Werte werden jeweils am Tage nach der Injektion gemessen.

2.) Die Urinausscheidungen steigen ebenfalls mit Dauer der Therapie an, eine obere Grenze konnte nach sechswöchiger Behandlungsdauer nicht beobachtet werden. Die Ausscheidung am Tage nach der Injektion übertrifft alle anderen um ein vielfaches, so daß 60 - 80 % der Goldurinausscheidung an diesem Tage erfolgt.

3.) Vergleiche des klinischen Verhaltens mit den Goldkonzentrationen im Plasma zeigten in vier Gegenüberstellungen der einzelnen Gruppen (gebessert-nicht gebessert, nicht allergisch-toxisch - allergisch-toxisch, jeweils Plasma und Urin) keinerlei Korrelation. Ebensowenig wiesen die absoluten und relativen ausgeschiedenen Goldmengen nach fünf Wochen Beziehung zum klinischen Verhalten auf.

4.) Es ist somit nicht möglich, durch Messungen zu Beginn der Goldtherapie zu einer Prognose über deren Verlauf zu gelangen.

5.) Die Ergebnisse der Messungen an Patienten in der Erhaltungsphase bestätigten die Plateaubildung des Plasmaspiegels unter gleichbleibenden Dosen bei gleicher Injektionsfrequenz.

6.) Plasmagoldspiegel und Goldausscheidung im Urin sind von der Dosis und der Injektionsfrequenz abhängig.

7.) Plasmagoldspiegel und Uringoldausscheidung sind nicht von der bis zum Zeitpunkt der Messungen applizierten Gesamtgoldmenge abhängig.

8.) Eine Beziehung zwischen klinischem Verhalten und Plasmagoldkonzentration bzw. Goldausscheidung im Urin konnte auch in der Erhaltungsphase nicht beobachtet werden.

9.) Unter der protrahierten Behandlung kann der Plasmaspiegel bis auf ein Zehntel der mittleren Werte am Ende der Aufsättigungsphase abfallen und trotzdem eine anhaltende volle klinische Remission der Krankheit resultieren.

10.) Daraus ergibt sich, daß sich zumindest nach eingetretener anhaltender Remission der weitere klinische Verlauf unabhängig von der Plasmakonzentration und der Urinausscheidung gestaltet.

11.) Für die klinische Therapie kann daher gesagt werden, daß bisher noch keine Möglichkeit besteht, die Goldtherapie der chronischen Polyarthritis durch Messungen der Goldkonzentration im Plasma und Urin zu überwachen.

12.) Der Wert der sogenannten protrahierten Behandlung bzw. einer Erhaltungstherapie muß in Frage gestellt werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

ADAM, M.: Beitrag zur Vorstellung über den Mechanismus der Goldtherapie.

Zsch.f.Rh. 27, (3/4), 102 (1968)

ALKEMADE, C.Th.J. and J.M.W. MILATZ: The Atomic-Absorption-Spectrometry.

Sci.Res.Sect. B, 4, 289 (1955)

ANALYTISCHE METHODEN der Atom-Absorptions-Spektrometrie

Febr. 1972, Perkin-Elmer, Überlingen/Bodensee.

ARDEN JONES, R., M.U. AHMED and B.W.B. CHAN: Goldexcretion in rheumatoid anthritis.

British Med.J. 13 (March), 610 (1971)

BLOCK, W.D. and O.H. BUCHANAN: The microdetermination of gold biological fluids.

J.Biol.Chem. 136, 379 (1940)

BLOCK, W.D. and O.H. BUCHANAN: The microdetermination of gold in biological tissues.

J.Lab.Chem. & Clin.Med. 28, 118 (1942)

BLOCK, W.D., O.H. BUCHANAN, R.H. FREYBERG: Metabolism, toxicity and manner of action of gold compounds used in the treatment of arthritis.
IV: Studies of the absorption, distribution, and excretion of gold following the intramuscular injection of gold thioglucose and gold calcium thiomalate.

Jour.Pharmacol. & Exper.Med. 76, 355 (1942)

BOLLET, A.J. and A.C. SCHUSTER: Metabolism of mucopolysaccharides in connective tissue.
II. Synthesis of glucosamine 6-phosphate.

Clin.Invest. 39, 1114 (1960)

BRUCE, J. and R. MACKAY: Gold in the treatment of the rheumatoid arthritis.

Ann.Rheum.Dis. 11, 206 (1952)

CHALKINS, E.: Semi-quantitative criteria for estimating degrees of disease activity of rheumatlid arthritis.

Committee report to Amer.Rheum.Assoc., June 1962
zit.nach LANSBURY, J.: Methods for evaluating rheumatoid arthritis, in: Arthritis and allied conditions J.L. HOLLANDER, Lea and Febiger, Philadelphia, 8.Auflage, 1972, p- 419 - 438

CHRISTIAN, G.D.: Polarographic determination of traces of gold in blood and serum.

Clin.Chem. 11, 459 (1965)

CLAUSEN, J.: Determination of gold in protein-containing fluids by means of ultraviolet emission spectrography.

Dän.Med.Bull. 9, 221 (1962)

DUNCKLEY, J.V.: Estimation of gold in serum by atomic absorption spectroscopy.

Clin.Chem.,Vol. 17, No. 10, 992 (1971)

DUNCKLEY, J.V.: Estimation of gold in urin by atomic absorption spectroscopy.

Clin.Chem. 19/9, 1081 (1973)

EBERL, R. und H. ALTMANN: Goldbehandlung bei rheumatischen Erkrankungen.

Wien.klin.Wschr.,81.Jahrg.,Nr.52, 950 (1969)-Sonderabdruck

EMPIRE RHEUMATISM COUNCIL, RESEARCH SUBCOMMITTEE: Gold therapy in rheumatoid arthritis. Report of a multicentre controlled trial.

Bull.rheum.Dis. 11, 235 (1960)

a) EMPIRE RHEUMATISM COUNCIL, RESEARCH SUBCOMMITTEE: Gold therapy in rheumatoid arthritis. Final report of a multicentre controlled trial.

Ann.rheum.Dis. 20, 315 (1961)

b) EMPIRE RHEUMATISM COUNCIL, RESEARCH SUBCOMMITTEE: Relation of toxic reactions in gold therapy to improvement in rheumatoid arthritis.

Ann.rheum.Dis. 20, 335 (1961)

FORESTIER, J.: L'aurothérapie dans les rhumatismes chroniques.

Bull.et mem.Soc.med.d.hop.de Paris 53, 323 (1929)

FORESTIER, M.J.: Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts. The results of six year' sexperience.

J.Lab.Clin.Med. 20, 827 (1935)

FRASER, T.N.: Gold treatment in rheumatoid arthritis.
Ann.Rheum.Dis. 4, 71 (1945)

FREYBERG, R.H., W.D. BLOCK and S. LEVEY: Metabolism, toxicity and manner of action of gold compounds used in the treatment of arthritis.
I. Human plasma and synovial fluid concentration and urinary excretion of gold during and following treatment with gold-sodium-thio-malate, gold-sodium-thiosulfate, and colloid gold sulfide.
J.Clin.Invest. 20, 401 - 412 (1941)

FREYBERG, R.H.: Gold therapy for rheumatoid arthritis aus: J.L. HOLLANDER and D.J. McCARTY jr. 8th ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1962

GERBER, R.C., H.E. PAULUS, R. BLUESTONE and C.M. PEARSON: Clinical response and serum gold levels in chrysotherapy.
Ann.Rheum.Dis. 31, 308 (1971)

GOLDIE, W.: The effect of chrysotherapy on the sedimentation rate in rheumatoid arthritis.
Ann.Rheum.Dis. 1, 319 (1939)

GOODWIN, J.F. and A.J. BOLLET: Microdetermination of gold in biological fluids employing chloric acid and orthotolidine
J.Lab.Clin.Med. 55, 965 (1960)

GOSLINGS, J.: Gold treatment in rheumatoid arthritis.
Ann.Rheum.Dis. 25, 373 (1966)

a) GOTTLIEB, N.L., P.M. SMITH and E.M. SMITH: Tissue and fluid gold concentration in a rheumatoid arthritis receiving chrysotherapy.

Arth.and Rheum.Vol.14, No.1 (January - February) 164 (1971)

b) GOTTLIEB, N.L., P.M. SMITH and E.M. SMITH: Gold excretion and clinical status of rheumatoid arthritic patients on chrysotherapy.

Arth.and Rheum.Vol.14, No.3 (May - June) 385 (1971)

c) GOTTLIEB, N.L., P.M. SMITH and E.M. SMITH: The use of 195 Au labeled myochrysine to evaluate gold excretion in rheumatoid arthritic patients.

Arth.and Rheum.Vol.14, No.3 (May - June), 386 (1971).

GOTTLIEB, N.L., P.M. SMITH, E.M. SMITH: Gold excretion correlated with clinical course during choysotherapy in rheumatoid arthritis.

Arth.and Rheum.Vol.15, No.6 (November - December), 582 (1972)

HARTFALL, S.J., H.G. GARLAND and W. GOLDIE: Gold treatment of arthritis. A review of 900 cases.

Lancet 2, 784, 838 (1937)

HARTH, M., D.S.M. HAINES and D.C. BONDY: A simple method for the determination of gold in serum, blood and urine by atomic absorption spectroscopy.

A.J.C.P., Vol. 59, 423 (1973)

HARTUNG, E.F., F. COTTER: The effect of gold sodium thiomalate administration on the bacteriostatic properties of the serum in patients with rheumatoid arthritis.
J.Lab.a.Clin.med. 26, 1274 (1941)

JESSOP,J.D., H.L.F. CURREY: The present status of chrysotherapy
Ann.Rheum.Dis. 27, 577 (1968)

KEMPF, W.: Gold in der Therapie der chronischen Polyarthritis.
Dtsch.med.Wschr. 75, 1037 (1950)

KIRCHHOFF, G. and R. BUNSEN:
Phil.Mag. (4), 20, 89 (1860)

KIRCHHOFF, G. and R. BUNSEN:
Phil.Mag. (4), 22, 329 (1861)

KLING, D.H., D. SASHIN and J. SPANBOCK: The effect of gold salts in the treatment of rheumatoid arthritis.
J.Lub.a.Clin.Med. 24, 1241 (1939)

KOCH, R.: Über bakteriologische Forschung.
Dtsch.med.Wschr. 16, 756 (1890)

KRUSIUS, F.E., A. MARKKANEN and P. PELTOLA: Plasma levels urinary excretion of gold during routine treatment of rheumatoid arthritis.
Ann.rheum.Dis. 29, 232 (1970)

KURZ, H.: Arbeitsunterlagen für den Unterricht in Allgemeiner Pharmakologie.

85, (1974)

LANDÉ, K.: Die günstige Beeinflussung schleichender Dauer-infekte mit Solganal.

München med.Wschr. 74, 1132, (1927)

LANSBURY, J.: Methodes for evaluating rheumatoid arthritis, in: J.L.HOLLANDER, Arthritis and allied conditions Lea and Febriger, Philadelphia, 7.Auflage, 269 (1969)

LAWRENCE, J.S.: Studies with radioactive gold.

Ann.rheum.Dis. 20, 341 (1961)

LEONHARTSBERGER, F.: Über die Wirkungsweise des Goldes bei primär chronischer Polyarthritis.

Münch.med.Wschr. 96, 987, 1037 (1954)

LORBER, A., R.L. COHEN, C.C. CHANG and H.E. ANDERSON: Gold determination in biological fluids by atomic absorption spectrophotometry: Application to chrysotherapy in rheumatoid arthritis patients.

Arth.and Rheum.,Vol.XI, No.2, Part.1 (April) 170 (1968)

LORBER, A., C.J. ATKINS, C.C. CHANG and J. STARRS: Serum gold levels: A pharmacological index for improved chrysotherapy.

Arth. and Rheum. 12, 677 (1969)

LORBER, A., C.C. CHANG, G.J. FRION and J. STARR:
Application of serum gold determination for chrysotherapy.
Arth.and Rheum. 12:3, 312 (1969)

LUSCOMBE, M.: Acid phosphatase and catheptic in rheumatic synovial tissues.
Nature, 197, 1010 (1963)

MARTIN, E.: In: "Rheumatologie in der täglichen Praxis"
Aesopus Verlag., Lugano u. München 25 (1972)

MASCARENHAS, B.R., J.L. GRANDA, R.H. FREYBERG: Gold metabolism in patients with rheumatoid arthritis treated with gold compounds-reinvestigated.
Arth.and Rheum.,Vol.15, No.4 (July - August), 391 (1972)

MASSMANN, H.: Atomic-absorption-spectroscopy.
Spectrochim.Acta, 23 B, 601 (1968)

MIEHLE, W.: Aus der Medizinischen Poliklinik, München
Inaugural-Dissertation (1972)

NEWBOULD, B.B.: The effect of gold in the treatment of rheumatoid arthritis.
Brit.J.Pharmacol. 21, 217 (1963)

PASCHEN, K. und P.G. SPIECKERMANN: Atomabsorptions-Spektralphotometrie.
Dtsch.med.Wschr. 51, 2577-2581, 2570-2573 (1970)-Sonderdruck

PERSELLIN, R.H., J.P. SMILEY and M. ZIFF: Mechanism of action of gold salts.

Arthr.a.Rheum. 6, 767 (1968)

PERSELLIN, R.H., M. ZIFF: The effect of gold salt on lysosomal enzymes of the peritoneal macrophage.

Arthr.a.Rheim. 9, 57 (1966)

PERSELLIN, R.H., E.V. HESS, M. ZIFF: Effect of a gold salt on the immune response.

Arth.a.Rheum. 10, 99 (1967)

PICK, E.: Versuche einer Goldbehandlung des Rheumatismus.

Wien.klin.Wschr. 40, 1175, (1927)

PRESTON, W.S., W.D. BLOCK, R.H. FREYBERG: Chemotherapy of chronic progessive arthritis of mice.
Role of sulfur in gold containing compounds.

Proc.soc.Exper.Biol.Med. 1, 253 (1942)

ROSKAM, van CAUWENBERGE, VLIERS: The present status of gold treatment in rheumatoid arthritis.

Rev. rheum. 20, 285 (1953)

ROTHBARD, S., D.M. ANGEVINE, R.L. CECIL: The influence of gold sodium thiomalate (Myocrysin) on the prevention of hemolytic streptococcus-arthritis in rates.

J.Pharmakol.& Exper.Therap. 72, 164 (1941)

ROTHERMICH, N.O., W. BERGEN and K. PHILIPS: The use of plasma gold levels in determining dose, frequency, type of gold salt, and impending toxicity in chrysotherapy for rheumatoid arthritis.

Arth.and Rheum. 10, 308 (1967)

RUBINSTEIN, H.M. and A.A. DIETZ:
"Serum gold I"

Ann.rheum.Dis. 32, 124 (1973)

RUBINSTEIN,H.M. and A.A. DIETZ:
"Serum gold II"

Ann.rheum.Dis. 32, 128 (1973)

SABIN, A.B., J. WARREN: The curative effect of certain gold compounds on experimental proliferative chronic arthritis in mice.

J.Bact. 40, 823 (1940)

SABIN, A.B.: The effect of gold compounds on experimental chronic arthritis.

Bact.Rev. 5, 1 (1941)

SCHATTENKIRCHNER, M.: Die Behandlung der chronischen Polyarthritis mit Gold-Pharmakokinetische und klinische Untersuchen.
Habilitationsschrift aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München.

1974

SINGER, J.M., C.M. PLOTZ: The latex fixation test I. Application to the serological diagnosis of rheumatoid arthritis.
Amex.J.Med. 21, 880 (1956)

SLIWINSKY, A., N. ZVAIFLER and M. RUBIN: Studies on the metabolism of gold salts in patients with rheumatoid arthritis.

Clin.Res. 14, 484 (1966)

SMITH, R.T. u. Mitarbeiter: Increasing the effectiveness of gold therapy in rheumatoid arthritis.

J.A.M.A., July 5, Vol.167, 1197 (1958)

SMITH, R.T.: Effective anti-rheumatoid gold therapy

A.J.R. 6, 60 - 73 (1963)

SLOT, G. and P.M. DEVILLE: The treatment of arthritis and rheumatism with gold.

Lancet, 73 (1934)

SOELVSTEN, S.: Determination of gold in serum and urine by neutron activation analysis.

Scandinav.J.Clin.& Lab.Investigation 1, 39 (1964)

STEINBROCKER, O., C.H. TRAEGER and R.C. BATTERMANN: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis.

J.Amer.Med.Assoc. 140, 659 (1949)

UMBER, F.: Diagnostik und Therapie chronischer Gelenkerkrankungen.

Med.Welt, No.17 and 18, 593 and 633 (1929)

WAGENHÄUSER, F.J.: Die Goldbehandlung der chronischen Polyarthritis.

Therapiewoche 24, 1851 - 1861 (1971)

WALSH, A.: Atomic-absorption-spectroscopy.

Spectrochem.Acta, 7, 108 (1955)

WELZ, B., SKEGG: Bestimmung von Gold in Serum- und Urinproben.

Persönliche Mitteilung v. 2.11.72

WELZ, B.: Atom-Absorptions-Spektroskopie.

Verlag Chemie GmbH
Weinheim / Bergstraße
(1972)

WELZ, B.: Grundlagen und Leistungsfähigkeit der Atom-Absorptions-Spektroskopie.

Chemie-Technik, 1 (Dr.AlfredHüthig), 373 (1972)

7. L E B E N S L A U F

Reinhart Fuchs,

geboren am 2. Oktober 1949 in Esslingen/Neckar.
Vater: Artur Fuchs
Mutter: Gertrud Fuchs, geb. Schwarzmaier.

1956 - 1960 Besuch der Volksschule in Munderkingen/Donau
1960 - 1966 Besuch des altsprachlich-humanistischen Gymnasiums in Ehingen/Donau.

1966 Bestehen des sogenannten "Landexamens". Daraufhin im selben Jahr Eintritt als Stipentiat in das "Evangelisch-Theologische Seminar", Maulbronn (ein kirchlich-staatliches Internat). Turnusgemäßer Wechsel nach der 7. Gymnasialklasse in das Seminar Blaubeuren.

1968 Abitur (Altsprachlich-Humanistisch) in Blaubeuren. Im selben Jahre (WS 68/69) Aufnahme des Studiums der Biologie an der Universität Tübingen.

1970 Bestehen des Vordiploms in Biologie und Gesuch um Zulassung zum Studium der Medizin an der Universität München.

Aufnahme des Studiums der Medizin im Wintersemester 1970/71 unter Anrechnung zweier Semester.

Frühjahr 1972 Bestehen der ärztlichen Vorprüfung.

Frühjahr 1975 Staatsexamen.

Dissertation, Beginn November 1972.

DANKSAGUNG

Für die Übertragung dieser Arbeit und die in jeder Art und Weise gewährte Unterstützung möchte ich Herrn Priv.Doz.Dr. SCHATTENKIRCHNER von der Medizinischen Poliklinik, München meinen besonderen Dank aussprechen.

Mein herzlicher Dank gilt auch Herrn Professor Dr. MICHEL von der Stiftsklinik Augustinum, München und allen dort an dem Zustandekommen dieser Arbeit Beteiligten.

Für die wissenschaftliche Unterstützung danke ich besonders Herrn Dr. REITER, Herrn Dr. MÜLLER-FASSBENDER und Herrn Dr. BRANDT.

Nicht zuletzt möchte ich Herrn Dr. WELZ und Frau SKEGG, Überlingen-Bodensee für ihre wissenschaftliche Unterstützung sowie ihre tatkräftige und ausdauernde Hilfe beim Bestimmen der Werte danken.